

Über Geissospermin und Pereirin die Konstitution von Geissoschizin

von
M. ISHAK FEROSIE

März 1962

München



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555213_0104

ÜBER GEISSOSPERMIN UND PEREIRIN
DIE KONSTITUTION VON GEISSOSCHIZIN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt
von
M. Ishak Ferosie
aus
Kabul/Afghanistan



Berichterstatter: 1. Prof.Dr.A.Bertho
2. Prof.Dr.R.Huisgen

Tag der mündlichen Prüfung:

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und
unter Leitung von

Herrn Prof.Dr.A.Bertho

im Institut für Organische Chemie der Universität
München in der Zeit von November 1955 bis Mai 1959
durchgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof.Dr.A.Bertho,
möchte ich an dieser Stelle für sein reges Interesse
an meiner Arbeit sowie für seine stete Hilfe und
grosszügige Förderung meinen Dank aussprechen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>Einleitung</u>	1
<u>Theoretischer Teil</u>	3
I. Aufarbeitung des Pereiro-Rindenextraktes	3
a) Verbesserung einer früheren Gewinnungsmethode	3
b) Eine neue Gewinnungsmethode für Geissospermin und die Isolierung von Pereirin und Flavopereirin	3
II. Über Geissospermin	5
a) Summenformel	5
b) Funktionelle Gruppen	5
c) Hydrolyse von Geissospermin	5
III. Über Pereirin (Spaltbase I)	6
a) Spektroskopische und analytische Befunde	6
b) Derivate und funktionelle Gruppen des Pereirins ...	7
c) Zur Konstitution des Pereirins (Spaltbase I)	9
IV. Beiträge zur Konstitutionsermittlung des Geisso- schizins (Spaltbase II)	10
a) Spektroskopische und analytische Befunde	10
b) Reduktive Spaltung des Geissoschizins mit Zinkstaub	11
c) Dehydrierung des Geissoschizins mit Selen	12
d) Dehydrierung des Geissoschizins mit Palladium/Barium- sulfat	13
e) Die Konstitution des Geissoschizins	14
V. Struktur des Geissospermins	21
<u>Beschreibung der Versuche</u>	23
I. Aufarbeitung des Pereiro-Rindenextraktes	23
a) Verbesserung einer früheren Gewinnungsmethode für Geissospermin	23
b) Eine neue Gewinnungsmethode für Geissospermin und die Isolierung von Pereirin und Flavopereirin	24
II. Experimentelle Befunde mit Geissospermin	26
a) Spaltung des Geissospermins mit alkoholischer Salz- säure	26

b) Verhalten des Geissospermins gegenüber konz. Salzsäure	28
c) Identifizierung der Spaltbase I als Pereirin	30
d) Verhalten des Geissospermins gegenüber alkoholischem Kaliumhydroxyd	30
e) Reduktion des Geissospermins mit Lithiumaluminiumhydrid zu Geissospermol	30
III. Pereirin und dessen Derivate	32
a) Kristallisiertes Pereirin	32
b) Pereirin-monojodmethylat	33
c) N,O-Diacetyl-pereirin	33
IV. Experimentelle Befunde mit Geissoschizin (Spaltbase II)	35
a) Zinkstaubdestillation des Geissoschizins	35
b) Selendehydrierung des Geissoschizins	40
c) Dehydrierung des Geissoschizins mit Palladium-Bariumsulfat	44
d) Einwirkung von konz. Schwefelsäure auf Geissoschizin	48
e) Katalytische Hydrierung des Geissoschizins	48
f) Reduktion des Geissoschizins mit Lithiumaluminiumhydrid	48
g) Decarboxylierung des Geissoschizins mit 2n Schwefelsäure	50
h) Reduktion von Desmethyl-decarboxy-geissoschizin mit Lithiumaluminiumhydrid (Geissoschizol)	52

E i n l e i t u n g

Der Extrakt aus der Pereiro-Rinde enthält neben Geissospermin und Pereirin noch eine Anzahl Nebenbasen. Unter Pereiro-Rinde (Pao Pereiro, Pau Pereira) versteht man die Rinde der brasilianischen Apocynaceenart Geissospermum Vellozii, deren Extrakt als Fiebermittel in Brasilien Verwendung findet.

B. GOOS ¹⁾ und PIETRO-PERETTI ²⁾ erkannten bereits in der Mitte des vorigen Jahrhunderts, dass es sich hierbei um ein Rohalkaloid-Gemisch handelt.

O. HESSE ³⁾, der sich als erster mit der systematischen Untersuchung des Pereiro-Rindenextraktes befasste, isolierte Geissospermin als kristallisierte Base, dem er die Formel $C_{19}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2O$ zuschrieb. Weitere Beiträge lieferten unter anderen M. FREUND und CH. FAUVET ⁴⁾ und TH. PECKOLT ⁵⁾. Etwa in dieselbe Zeit fallen auch die Untersuchungen von E. CZERNIEWSKI ⁶⁾, der sich ebenfalls mit den physiologischen Wirkungen der Alkaloide befasste.

Durch Arbeiten von A. BERTHO und G.V. SCHÜCKMANN ⁷⁾ wurde die Hesse'sche Formel für Geissospermin zunächst auf $C_{40}H_{48}N_4O_3$ mit 2 bzw. $1 \frac{1}{2} H_2O$ berichtigt und später nach dem Studium der Spaltung des Geissospermins mit alkoholischer Salzsäure ⁸⁾ und mit konzentrierter Salzsäure ⁹⁾ die Formel $C_{40}H_{50}N_4O_3$ mit 2 bzw. $1 \frac{1}{2} H_2O$ vorgeschlagen. Diese zuletzt diskutierte Formel kann jedoch ausser Betracht bleiben, weil die Hydrolyse des Geissospermins mit 2n Salzsäure ¹⁰⁾ zu zwei wohldefinierten Spaltstücken $C_{19}H_{26}N_2O$ und $C_{21}H_{24}N_2O_3$ führt. Inzwischen sind von mehreren Seiten eine Anzahl Arbeiten erschienen, die alle für Geissospermin die Summenformel $C_{40}H_{48}N_4O_3$ anerkennen.

O. HESSE konnte aus Geissosperminmutterlaugen als zweites Alkaloid das amorphe Pereirin isolieren, dem er auf Grund einer nur unvollständigen Analyse eines Chloroplatinats die Formel $C_{19}H_{24}N_2O$ zuschrieb.

A. BERTHO und F. MOOG ⁸⁾ ersetzten diese Formel durch $C_{20}H_{26}N_2O \cdot 1/2 H_2O$.

Genaue Angaben über das Pereirin konnten erst nach der hydrolytischen Spaltung des Geissospermins mit Säuren gemacht werden. Bei dieser Spaltung mit äthylalkoholischer Salzsäure ist es mir gelungen, erstmals Pereirin in amorpher Form zu isolieren, es durch sein Dihydrochlorid und sein Diacetat zu charakterisieren und es schliesslich zur Kristallisation zu bringen.

Zu etwa der gleichen Zeit isolierten A. BERTHO und M. KOLL ^{10, 11)} bei der Acetylierung der Geissosperminmutterlaugen das Diacetylpereirin. Aus der Ausbeute des erhaltenen Diacetylpereirins konnte geschlossen werden, dass die Base auch als genuines Alkaloid in etwa halb so grosser Menge wie Geissospermin im Rohextrakt vorhanden ist. Ihnen gelang es auch damals bei der Spaltung des Geissospermins mit 2n Salzsäure in der Kälte, die zweite Hälfte des Alkaloids in Form einer kristallisierten Base $C_{21}H_{24}N_2O_3$ zu isolieren. Für Pereirin ergab sich nach diesen Untersuchungen die Formel $C_{19}H_{26}N_2O$.

Bei der erwähnten Acetylierung wurden neben Diacetylpereirin noch zwei weitere Alkaloide in Form ihrer Diacetyl- bzw. Monoacetyl-derivate $C_{23}H_{26}N_2O_4$ (Schmp. 277°) und $C_{40}H_{48}N_4O_2$ (Schmp. 282°) gefasst, denen freie Basen der Zusammensetzung $C_{19}H_{22}N_2O_2$ und $C_{38}H_{46}N_4O$ zugrunde liegen.

Die amerikanischen Forscher H. RAPOPORT und N.A. HUGHES, T.P. ONAK und M.G. REINECKE ¹²⁾ beschreiben neben Geissospermin, Pereirin und Flavopereirin noch Alkaloide von der Zusammensetzung $C_{20}H_{24}N_2$ und $C_{39}H_{46}N_4O$. Ob die letztgenannten zwei Alkaloide mit den obenerwähnten Basen identisch sind, lässt sich noch nicht entscheiden.

Das Alkaloid Flavopereirin (Melinonin G), eine Anhydronium-base der Zusammensetzung $C_{17}H_{14}N_2$ bzw. $C_{17}H_{15}N_2^+$, wurde von zwei Arbeitsgruppen beschrieben und in seiner Struktur aufgeklärt ^{12, 13, 14)}.

Theoretischer Teil

I. Aufarbeitung des Pereiro-Rindenextraktes

a) Verbesserung einer früheren Gewinnungsmethode

Eine Gewinnungsweise des Geissospermins aus dem Pereiro-Rindenextrakt wurde u.a. von A. BERTHO und F. MOOG ⁸⁾ beschrieben. Sie benutzten für die Isolierung des Geissospermins die Heiß-Extraktion des Bleihydroxyd-Alkaloidgemisches mit Petroläther, nachdem die Alkaloide der Rinde mit Äthylalkohol extrahiert worden waren. Eine Verbesserung dieser Methode wurde durch folgende Abänderungen erzielt:

1. Durch die Behandlung des durch Alkoholextraktion gewonnenen Alkaloid-Rohextraktes mit 2n Natronlauge wurde dieser von dunkelbraunen, alkalilöslichen Bestandteilen befreit und in eine spröde, in 2n Essigsäure besser lösliche Masse übergeführt.
2. Durch die Verwendung von leichtsiedendem Petroläther (35-50°) für die Extraktion des Bleihydroxyd-Alkaloidgemisches erhielt man wesentlich hellere Extrakte.
3. Verlängerung der Extraktionsdauer von 3-4 Tagen auf 3-4 Wochen.

Die Ausbeute an Geissospermin konnte durch diese Abänderungen etwa verdoppelt werden.

b) Eine neue Gewinnungsmethode für Geissospermin und die Isolierung von Pereirin und Flavopereirin

Die Isolierung des krist. Geissospermins nach der Bleihydroxyd-Fällungsmethode ist auch in der von mir verbesserten Form präparativ sehr aufwendig und zeitraubend. Eine neue

Gewinnungsmethode besteht in der fraktionierten Fällung des essigsauren Extraktes mit 2n Natronlauge in verschiedenen pH-Bereichen.

Die Behandlung des trockenen Pereiro-Rinden-Rohextraktes mit 2n Natronlauge, die zu einer Vorreinigung und grösseren Sprödigkeit des Extraktes führt und eine bessere Löslichkeit in 2n Essigsäure bewirkt, ist unentbehrlich.

Die fraktionierte Fällung wurde in folgenden pH-Bereichen vorgenommen:

1. Frakt.: pH 7,2 - 7,6
2. Frakt.: pH 7,6 - 8,2
3. Frakt.: pH 8,2 - stark alkalisch

Mit dieser Methode konnte die Isolierung von Geissospermin einfacher und mit besserer Ausbeute durchgeführt werden.

Für die Isolierung des genuinen Alkaloids Pereirin $C_{19}H_{26}N_2O$ wurden die Geissospermin-Mutterlaugen der Fraktionen 1 und 2 nach einer bereits von A. BERTHO, M. KOLL und M.I. FEROSIE¹⁰⁾ mitgeteilten Vorschrift acetyliert und die Base als Diacetyl-Pereirin isoliert.

Flavopereirin $C_{17}H_{14}N_2$. Der rote Niederschlag aus der Fraktion 3 besteht hauptsächlich aus dem Alkaloid Flavopereirin. Die Base wurde in Form ihres gut kristallisierenden Perchlorats $C_{17}H_{14}N_2.HClO_4$ isoliert.

II. Über Geissospermin

a) Summenformel

Hier sei auf das auf Seite 1 Gesagte verwiesen.
s Methanol/Wasser erhält man Geissospermin als Dihydrat $C_{40}H_{48}N_4O_3 \cdot 2H_2O$, dessen wiederholte Umkristallisation aus trockenem Aceton zur wasserfreien Base $C_{40}H_{48}N_4O_3$ führt.

b) Funktionelle Gruppen

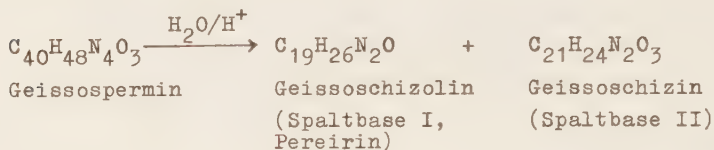
Von den vier Stickstoffatomen des Geissospermin-Moleküls wurden zwei als tertiär erkannt. (Bildung eines Geissospermin-Nitrodmethyldates ⁷⁾). Die zwei anderen Stickstoffatome sind an einem Indolin- bzw. an einem Indolsystem beteiligt ^{10,11,15)}. Dies folgt aus der Untersuchung der bei der Spaltung des Geissospermins mit Salzsäure auftretenden einzelnen Spaltstücke, die unten beschrieben werden. Von den drei Sauerstoffatomen befinden sich zwei in einer Carbonsäureester-Gruppierung, wie die Estercarbonylbande bei 1734 cm^{-1} im IR-Spektrum des Geissospermins zeigt. Nach der sauren Hydrolyse des Geissospermins kann dieser Carbonsäureester in der Spaltbase II nachgewiesen werden. Der dritte Sauerstoff, der gemeinsam mit dem Indolin-Stickstoff die beiden Spaltstücke zu Geissospermin verknüpft, gehört nach O. BEJAR, R. GOUTAREL, M.-M. JANOT und A. LE HIR ¹⁶⁻²⁰⁾ einem cyclischen Äther an.

c) Hydrolyse von Geissospermin

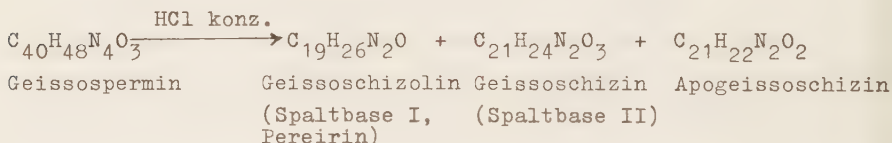
A. BERTHO und F. MOOG ⁸⁾ hatten gefunden, dass Geissospermin durch Mineralsäuren verändert wird. Einheitliche Produkte konnten erst später bei der Hydrolyse des Geissospermins mit alkoholischer und 2n Salzsäure ^{10,11,15)} erhalten werden.

Bei der Hydrolyse des Geissospermins mit alkoholischer Salzsäure und anschließender Trennung des Basenhydrochloridgemisches mit Chloroform konnte von mir eine wohldefinierte, gut kristallisierende Base (Spaltbase I, Pereirin) in Form ihres Dihydrochlorides mit der Zusammensetzung $C_{19}H_{26}N_2O \cdot 2HCl$ isoliert werden ^{10,15)}.

Das zweite Spaltstück, die Spaltbase II (Geissoschizin) $C_{21}H_{24}N_2O_3$, wurde neben der Spaltbase I (Pereirin) von A. BERTHO und M. KOLL^{10,11)} bei der Hydrolyse des Geissospermins mit 2n Salzsäure isoliert.



H. RAPOPORT, T.B. ONAK, N.A. HUGHES und M.G. REINECKE¹²⁾ fanden bei der Hydrolyse des Geissospermins mit konzentrierter Salzsäure neben Geissoschizolin (Spaltbase I) und Geissoschizin (Spaltbase II) noch ein drittes Spaltstück, das Apogeissoschizin, dessen Zusammensetzung $C_{21}H_{22}N_2O_2$ einem Anhydrogeissoschizin (Anhydro-Spaltbase II) entspricht.



III. Über Pereirin (Spaltbase I)

a) Spektroskopische und analytische Befunde

Die Spaltbase I mit der Summenformel $C_{19}H_{26}N_2O$ wurde bei der Hydrolyse des Geissospermins mit Salzsäure isoliert. Sie ist mit dem genuinen Pereirin, das als zweites Hauptalkaloid in der Pereiro-Rinde vorhanden ist, identisch.

Das Pereirin bildet ein gut kristallisiertes Monohydrat $C_{19}H_{26}N_2O \cdot H_2O$ und gibt die bei vielen Indolinalkaloiden beobachteten Farbreaktionen mit Oxydationsmitteln, so zum Beispiel

mit konzentrierter Salpetersäure eine orange und mit Eisen-III-chlorid in wässrig-methanolischer Lösung eine blaue Färbung. Die Tryptophanreaktion nach ADAMKIEWICZ - HOPKINS - COLE ²¹⁾ führt unter Zusatz von Kupfer-II-chlorid zu einer blau-violetten Färbung.

Im IR-Spektrum des Pereirins (KBr-Pressling) treten im Bereich von $3460 - 3380 \text{ cm}^{-1}$ zwei breitbandige Absorptionen auf. Die bei 3460 cm^{-1} liegende Bande konnte als eine OH- und die bei 3380 cm^{-1} liegende als eine NH-Valenzschwingung erkannt werden. Für die breitbandige Absorption wurden nach Literaturangaben die Assoziationseffekte verantwortlich gemacht. Während die Bande bei 1610 cm^{-1} die Anwesenheit eines Phenylkernes im Molekül nachweist, können die Banden zwischen 1500 und 1450 cm^{-1} sowie die bei 745 cm^{-1} einem orthodisubstituierten Benzolring zugeordnet werden.

Das UV-Spektrum des Pereirins in Äthanol zeigt zwei Maxima bei 245 und $300 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,93$ bzw. $3,47$). Es liegt ein ausgesprochenes Indolinspektrum vor. Die Calebassenalkaloide Calebassin-chlorid ²²⁾ und C-Alkaloid X ²³⁾ zeigen je zwei Maxima bei 252 und $300 \text{ m}\mu$ bzw. 248 und $302 \text{ m}\mu$.

Strychninsäure-N-oxyd ²⁴⁾, das durch Oxydation aus Strychnin gewonnen wird, zeigt zwei Maxima bei 248 und $300 \text{ m}\mu$.

Bei allen Alkaloiden dieser Gruppe werden als Chromophore die Strukturelemente eines Indolinsystems verantwortlich gemacht. Demnach ist am Aufbau des Pereirins ein Indolinsystem beteiligt.

b) Derivate und funktionelle Gruppen des Pereirins

Pereirin-dihydrochlorid. Pereirin bildet als starke Base mit Mineralsäuren Bis-ammonium-Salze (S.Seite6).

Pereirin-monojodmethylat. Behandelt man Pereirin mit Methyljodid, so geht es sehr leicht in das Monojodmethylat $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{J}$ über, das zur Charakterisierung des Pereirins sehr geeignet ist. Das Monojodmethylat zeigt die Farbreaktion

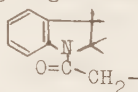
der freien Base. Seine Bildung lässt auf die Anwesenheit eines tertiären Stickstoffs schliessen.

NO-Diacetyl-pereirin. Das Diacetylderivat der Base $C_{19}H_{24}N_2O(COCH_3)_2$ entsteht in guter Ausbeute bei der Acetylierung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin. Es zeigt die charakteristischen Farbreaktionen der Base nicht mehr. Die beiden Acetylgruppen sind verseifbar, wobei die freie Base leicht zurückgewonnen werden kann. Die bei 1730 cm^{-1} liegende IR-Bande entspricht ihrer Lage nach einer Ester-carbonylbande (O-Acetyl). Die charakteristische C-O-Valenzschwingung für den gesättigten Ester, die nach Literaturangaben im Bereich von $1230 - 1250\text{ cm}^{-1}$ auftritt, ist hier bei 1245 cm^{-1} deutlich zu erkennen. Eine zweite Carbonylbande bei 1660 cm^{-1} muss als Carbonamid-I-Bande (N-Acetyl) angesprochen werden. Ganz analog liegt die Carbonylbande des Strychnins ²⁵⁾ bei 1665 cm^{-1} . Die Absorption bei 1600 cm^{-1} und die Banden im Bereich von $800 - 740\text{ cm}^{-1}$ weisen wiederum auf das Vorhandensein eines orthodisubstituierten Benzolkerns im Molekül hin.

Wie aus der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen ist, entspricht das UV-Spektrum des Diacetylderivates weitgehend jenen von Strychnin und N-Acetylcarbazolin ²⁶⁾.

	$\lambda_{\text{min.}}$	$\lambda_{\text{max.}}$
Diacetylpereirin	230 m μ	252,5 m μ
Strychnin	232,5 m μ	252,5 m μ
N-Acetylcarbazolin	230 m μ	254 m μ

Bei Strychnin und N-Acetylcarbazolin wird als Chromophor folgende Atomanordnung angenommen:

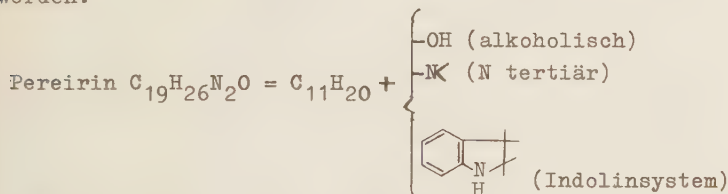


Der gleiche Chromophor dürfte daher auch im Diacetylpereirin als Strukturelement vorhanden sein, so dass danach der Indolinstickstoff des Pereirins acetyliert sein muss.

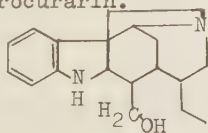
c) Zur Konstitution des Pereirins (Spaltbase I)

Der einzige im Pereirin vorhandene Sauerstoff ist in einer alkoholischen Hydroxylgruppe gebunden. Dies ergibt sich nicht nur aus der Bildung einer O,N-Diacetylverbindung sondern auch aus der Entstehung des Anhydropereirins $C_{19}H_{24}N_2$, das A. BERTHO und M. KOLL^{27,28)} bei einem Dehydratisierungsversuch mit Phosphoroxychlorid in abs. Benzol aus Pereirin isolieren konnten und das bereits auch aus der Zinkstaubdestillation des Diacetylpereirins erhalten worden war^{10,11)}.

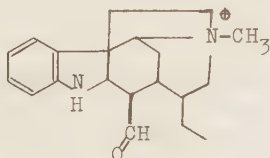
Da in dem Alkaloid ein tertiäres Stickstoffatom neben einem zweiten sekundären in einem Indolinsystem vorliegt, kann die Strukturformel des Pereirins folgendermassen aufgegliedert werden:



Da ich an der weiteren Konstitutionsermittlung des Pereirins nicht mehr beteiligt war, sei hier lediglich auf die weiteren von A. BERTHO und M. KOLL^{27,28,29)} erhobenen Befunde hingewiesen, die schliesslich zur Aufstellung untenstehender Konstitutionsformel für Pereirin führten und die sich aus dem Studium der reduktiven Spaltung des Pereirindiacetates mit Zinkstaub^{10,11)}, ebenso wie jener der Base selbst^{27,28,29)} und der Untersuchung des Produktes der Oppenauer-Oxydation des Pereirins ergaben. Letzteres zeigt im Chromophor und in der Farbreaktion mit Eisen-III-chlorid Ubereinstimmung mit C-Fluorocurarin.



Pereirin



C-Fluorocurarin

Die von O. BEJAR, R. GOUTAREL, M.-M. JANOT und A. LE HIR^{18,30)} durchgeführte Konstitutionsermittlung des Pereirins führte zu Ergebnissen, die mit der genannten Konstitutionsformel von A. BERTHO und M. KOLL völlig im Einklang stehen.

IV. Beiträge zur Konstitutionsermittlung des Geissoschizins (Spaltbase II)

a) Spektroskopische und analytische Befunde

Das Geissoschizin (Spaltbase II) $C_{21}H_{24}N_2O_3$ wurde zum erstenmal von A. BERTHO und M. KOLL^{10,11)} bei der Hydrolyse des Geissospermins mit 2n Salzsäure erhalten. Es verhält sich amphoter und löst sich daher sowohl in Alkalien als auch in Säuren. Im Geissoschizin ist die im Geissospermin nachweisbare Methoxylgruppe vorhanden.

Das UV-Spektrum des Geissoschizins in Äthanol zeigt zwei Maxima bei 225 m μ (log = 4,60) und 267,5 m μ (log = 4,18) sowie eine kleine Schulter bei 290 m μ ^{10,11)}.

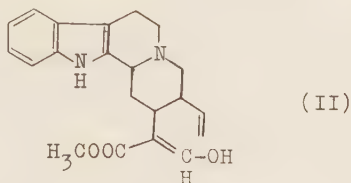
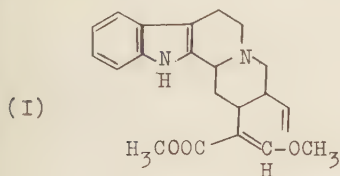
Beim Vergleich mit den Indolalkaloiden besteht nur hinsichtlich des ersten Maximums bei 225 m μ Übereinstimmung. Das sonst im Bereich um 280 m μ liegende zweite Maximum ist beim Geissoschizin nach kürzeren Wellen verschoben.

Das UV-Spektrum des Indolalkaloids Corynanthein (I)³¹⁾ zeigt zwei Maxima bei 227 m μ und 285 m μ , was für unkonjugierte Indolderivate typisch ist, also keine Verschiebung des zweiten Maximums.

Das IR-Spektrum des Geissoschizins (KBr-Pressling) zeigt eine Absorption bei 3320 cm^{-1} . Nach A. BERTHO und M. KOLL^{10,11)} dürfte es sich um die NH-Valenzschwingung eines Indolstickstoffs handeln. Die bei 1650 cm^{-1} liegende breite Bande entspricht sowohl einer Carbonamidstruktur als auch einem enolisierbaren β -Ketoester. Die französischen^{16,18,30)} und die amerikanischen

Forscher ^{32,33)} entschieden sich zu Gunsten eines enolisierbaren β -Ketoesters. Dagegen spricht jedoch das Fehlen der Eisen-III-chlorid-Farbreaktion beim Geissoschizin. Diese Farbreaktion, die von vielen enolisierbaren β -Ketoestern bekannt ist, wird u.a. beim Desmethyl-corynanthein (II) beobachtet.

Desmethyl-corynanthein, ein Abbauprodukt des Corynantheins (I), enthält eine β -Ketoester-Gruppierung und gibt mit Eisen-III-chlorid eine intensiv braunrote Farbe ³¹⁾.



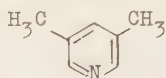
Das IR-Spektrum des Corynantheins zeigt zwei starke Banden bei 5,89 und 6,2 μ (entspr. 1689 und 1613 cm^{-1}), wie sie für den obigen Chromophor typisch sein sollen, sowie eine weitere bei 3,46 μ (2890 cm^{-1}), begleitet von zwei Nebenbanden zwischen 3,46 μ und 3,70 μ (2890 bis 2700 cm^{-1}).

Alle diese spektralen Befunde beim Corynanthein lassen sich nicht widerspruchsfrei mit der von den französischen ^{18,30)} und amerikanischen Forschern ^{32,33)} für das Geissoschizin vorgeschlagenen Struktur A (vgb. Seite 17) vereinbaren.

b) Reduktive Spaltung des Geissoschizins mit Zinkstaub

Bei der Destillation des Geissoschizins mit Zinkstaub liess sich aus dem basischen Anteil von intensiv pyridinartigem Geruch ein hellgelbes Öl isolieren, dessen krist. Pikrat bei 222-223° schmolz. Die Pyridinbase (wahrscheinlich 3,5-Dimethyl-pyridin III_a) konnte infolge Materialmangels nicht ganz einwandfrei identifiziert werden, da bekanntermassen bei Pyridin-pikraten Isomorphie auftritt. Man kann jedoch mit Bestimmtheit sagen, dass es sich weder um 3-Äthyl-pyridin noch um andere einfache 3,4-Dialkyl-pyridine handelt. Die Pikrate dieser Basen besitzen einen weitaus tieferen Schmelzpunkt.

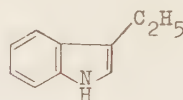
Aus den schwach basischen und neutralen, stark nach Indol riechenden Anteilen der Zinkstaubdestillation liess sich Carbazol (III_b) und eine Indolfraction isolieren. Letztere wurde über das Pikrat gereinigt, das sich mit dem Pikrat des 3-Äthyl-indols (III_c) als identisch erwies.



(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)

Den drei Spaltstücken nach müsste man beim Geissoschizin auf eine "strychnoide" Base schliessen. Die "yohimboide", in Sonderheit "chanoyonimboide" Struktur A des Geissoschizins auf Seite 17 vorausgesetzt, liesse bei einer Zinkstaubdestillation vor allem Harmal. oder ein Harmanderivat, β -Äthyl-indol, 3-Äthyl-pyridin oder ein 3,4-Dialkyl-pyridin erwarten³⁴⁾. Jedoch wurde ausser β -Äthyl-indol keine der eben erwähnten Substanzen gewonnen.

c) Dehydrierung des Geissoschizins mit Selen

Auf Grund vielseitiger Erfahrungen und zahlreicher in der Literatur vorhandener Beispiele ist der dehydrierende Abbau mit Selen im allgemeinen von der Menge des Selen, von der Badtemperatur und von der Reaktionsdauer abhängig.

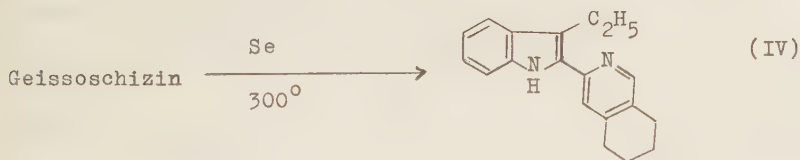
Unter Berücksichtigung dieser Faktoren wurden mehrere Selen-dehydrierungs-Versuche mit Geissoschizin durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Versuche waren nicht einheitlich.

Die Versuche Nr. 1 und 5 (siehe Experimenteller Teil) lieferten bei der Aufarbeitung der schwach basischen und neutralen Anteile in geringer Menge das rote β -Äthyl-indol-pikrat.

Bedeutsamer ist das Resultat des Versuchs Nr. 2. Bei diesem Versuch wurde aus dem sauren Auszug, der die Basenanteile enthält, nach sorgfältiger Reinigung das kristalline Hydrochlorid einer Base vom Schmp. 233-234° in sehr kleiner Menge isoliert. Das in Athanol aufgenommene UV-Spektrum dieses Hydrochlorids entspricht weitgehend den UV-Spektren von Tetrabyrin³⁵⁾ (IV) und Alstyrin³⁵⁾ (V_a). Siehe Abb. 1, Seite 43.

Von den beiden letztgenannten Basen besitzt das Tetrabyrinhydrochlorid einen Schmelzpunkt von 233-236°. Ein Mischschmelzpunkt von Tetrabyrinhydrochlorid mit jenem bei der Selen-Dehydrierung isolierten Hydrochlorid zeigte keine Depression.

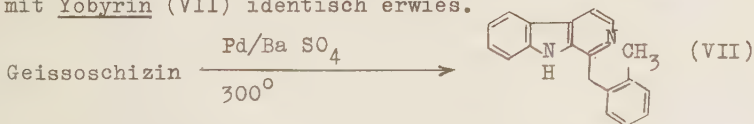
Mit der Annahme, dass dieses Hydrochlorid mit dem Hydrochlorid des Tetrabyrins (IV) identisch ist, kann man von den 21 C-Atomen des Geissoschizins somit 19 C-Atome bezüglich ihrer strukturellen Anordnung weitgehend festlegen.



d) Dehydrierung des Geissoschizins mit Palladium/Bariumsulfat

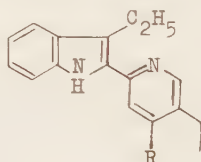
Der dehydrierende Abbau des Geissoschizins mit Palladium/Bariumsulfat ergab übersichtlichere Ergebnisse als jener mit Selen. Aus den neutralen und schwach basischen Anteilen der Palladiumdehydrierung liessen sich bei der Trennung drei Spaltstücke isolieren, die auf den Seiten 47 und 48 beschrieben sind.

Aus den basischen Anteilen der Palladiumdehydrierung wurde eine Substanz mit der Zusammensetzung $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2$ erhalten, die sich mit Yobyryn (VII) identisch erwies.



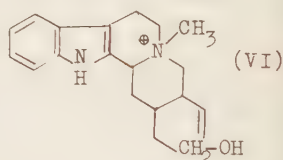
Tetrabyrin (IV) ist bekanntlich neben Yobyryn (VII) und Ketoyobyryn bei der Dehydrierung der verschiedenen Yohimbine mit Selen erhalten worden. In diesen drei Substanzen ist der Ring E des Yohimbinskeletts noch vorhanden. Nachdem Corynanthein (I) bei der Dehydrierung mit Selen keines dieser drei Produkte, insbesondere kein Yobyryn geliefert hatte, galt es als unwahrscheinlich, dass in ihm ein Yohimbinsystem vorliegt. Hier entstehen vielmehr zwei Basen Alstyrin (V_a) und Desäthyl-alstyrin (V_b),

deren Substituenten an C₁₇ bzw. C₁₈ aus der die sauerstoffhaltigen Funktionen des Alkaloids enthaltenen Seitenkette bzw. dessen Vinylgruppe entstanden sind. Im Gegensatz hierzu führt die Dehydrierung des Melinonins-B (VI) mit Palladium-Kohle zu Yobyrin (VII) ³⁶⁾, also zu einer mit Dehydrierung verbundenen Cyclisierung beider Seitenketten. In unserem Fall läge ein weiteres abweichendes Beispiel vor, sofern dem Geissoschizin die Formel (A) auf Seite 17 zukommt.



(Va): R = C₂H₅

(Vb): R = H



Die Frage, ob im Geissoschizin das Fünfringsystem des Yohimbin-Typus oder ein System mit aufgespaltenem Ring E vorhanden ist, wird im nächsten Abschnitt behandelt.

e) Die Konstitution des Geissoschizins

Die Isolierung des Yobyrins (VII) bei der Palladium-dehydrierung des Geissoschizins beweist, dass bei diesem ein Alkaloid der β -Carbolin-Reihe vorliegt. Es sei hier noch erwähnt, dass aus der Pereiro-Rinde bereits Flavopereirin (Melinonin G) C₁₇H₂₄N₂, ein Alkaloid der β -Carbolin-Reihe mit einem, wie gezeigt wird, nahe verwandten Aufbau, isoliert wurde, dessen Strukturaufklärung ^{12,13,14)} zu folgendem Formelbild (VIII) führte, wonach es der Corynanthein-Alstonin-Gruppe einzureihen ist:

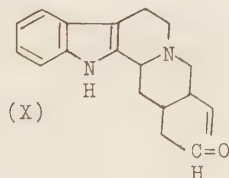
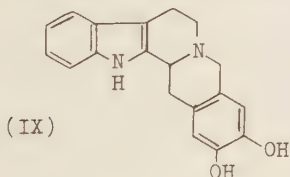
(VIII).



Das Fünfringsystem der Yohimbingruppe kann im Geissoschizin nicht vorliegen, weil die Anwesenheit einer C-Methylgruppe sowohl in der Base selbst als auch in ihrem mit Lithiumalanat

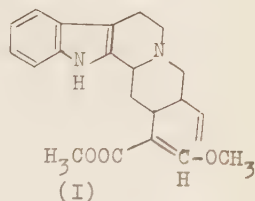
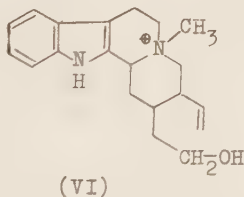
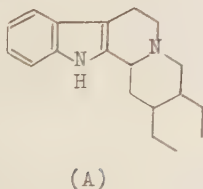
gewonnenen Reduktionsprodukt dagegen spricht.

Die Anwesenheit einer C-Methyl-Gruppe und ihre aus der Bildung von Yobyrin (VII) und Tetrabyrin (IV) hervorgehende relative Lage zum basischen Stickstoff (N_b) weisen vielmehr darauf hin, dass auch hier eine Base der Corynanthein-Alstonin-Gruppe vorliegt, bei deren Biogenese nach R.B. WOODWARD³⁷⁾ bekanntlich die Ringspaltung zwischen C_{17} und C_{18} des Yohimbin-skeletts (IX) angenommen werden darf. Hierbei wird das sogenannte Corynantheal (X) gewöhnlich als Vorstufe angesehen, dessen Vinylgruppe an C_{20} im Verlauf der Biogenese in die Äthylgruppe übergeht und damit die in Frage stehende Methylgruppe liefert.



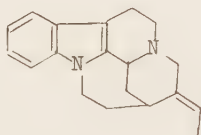
Theoretisch führt diese Ringöffnung in jedem der bisher bekannten Fälle zur Postulierung einer Aldehyd-Funktion und einer von ihr aktivierten Methylen-Gruppe. Demnach können zur Bildung des Geissoschizins folgende Alternativen in Betracht gezogen werden:

1) Im einfachsten Fall entstünde ein Kohlenstoffgerüst (a) wie beim Melinonin B (VI)³⁶⁾ und Corynanthein (I), sofern man beim letzteren von dessen zweiten Substituenten am C-Atom 16 absieht.

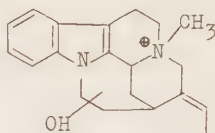


Die beiden anderen Möglichkeiten betreffen Strukturtypen, die vom Corynantheintypus abweichen.

2) Nach Kondensation der Aldehyd-Gruppe mit dem Stickstoff (N_a) läge ein Gerüst (b) wie beim Curare-Alkaloid Mavacurin ³⁸⁾ (XI) vor.

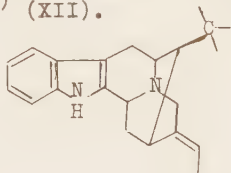


(b)

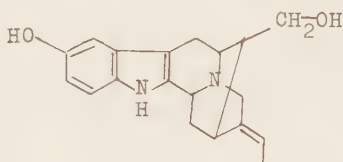


(XI)

3) Eine Verknüpfung in Position 5 des Corynantheals nach dessen vorhergehender Hydroxylierung mit der Methylengruppe des Acetaldehydrestes führte zu einem Gerüst (c) wie beim Sarpagin ³⁹⁾ (XII).



(c)

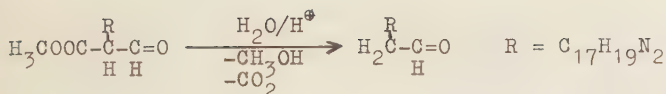


(XII)

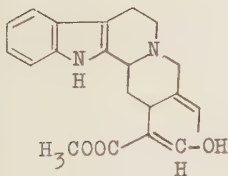
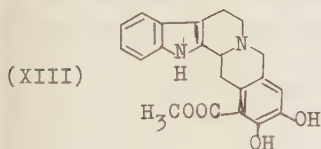
Alle drei in Frage stehenden Kohlenstoffgerüste a, b und c enthalten 19 Kohlenstoffatome, so dass für die daraus resultierende Struktur des Geissoschizins nur noch die restlichen 2 Kohlenstoffatome und 3 Sauerstoffatome eingegliedert werden müssen.

Wie schon besprochen, enthält Geissoschizin eine Methoxy-Gruppe. Die Verseifung und Decarboxylierung des Geissoschizins mit 2n Schwefelsäure liefert die Desmethyl-decarboxy-Base $C_{19}H_{22}N_2O$, die in Form ihres Sulfates $(C_{19}H_{22}N_2O)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$ isoliert wurde. Das IR-Spektrum dieses Sulfates zeigt eine Carbonylbande bei 1705 cm^{-1} .

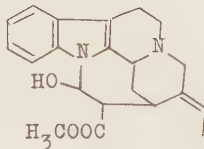
Die Entstehung von Desmethyl-decarboxy-geissoschizin, das eine Aldehydgruppe enthalten müsste, lässt eine β -Ketoester-gruppierung im Geissoschizin vermuten.



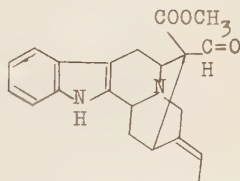
Eine solche β -Ketoestergruppierung in der Enolform ist nun in Corynanthein (I) vorhanden; sie wird bei der Öffnung des Ringes E in der Yohimbinvorstufe (XIII) erzeugt. Damit ergeben sich für die in Frage stehenden Gerüste die Strukturen A, B und C.



A



B

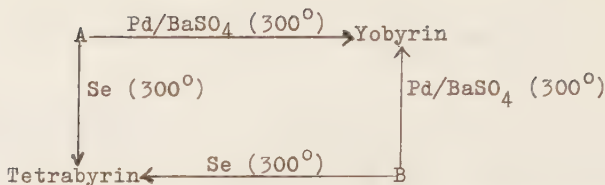


C

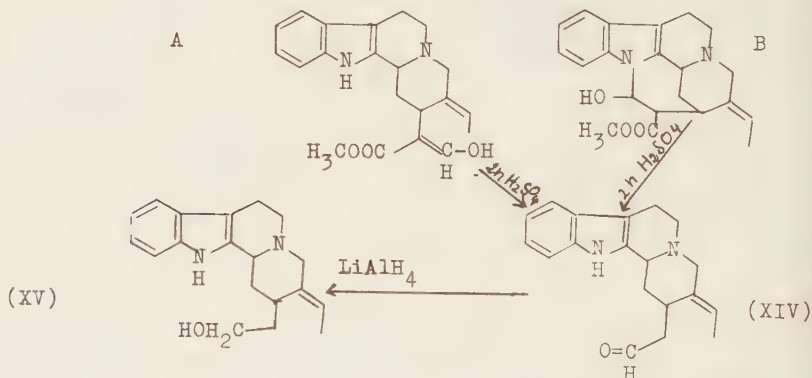
Obwohl die Struktur C für sämtliche aus der Selendehydrierung, aus der Palladiumdehydrierung und vor allem aus der Zinkstaubdestillation erhaltenen Abbauprodukte eine gute Erklärung gibt, scheidet sie aus, weil daraus die Entstehung des Corynantheidols (XVI) (s.S. 19) nicht zu erklären ist.

Mit den Strukturen A und B lassen sich dagegen sämtliche experimentellen Befunde, ausgenommen die der Zinkstaubdestillation, vereinbaren. Beide weisen untereinander keinen erheblichen strukturellen Unterschied auf, denn der Übergang von A in B durch eine Kondensation und deren Umkehrung ist leicht vorstellbar.

Der dehydrierende Abbau des Geissoschizins mit Palladium-Bariumsulfat und mit Selen kann für die Strukturen A und B schematisch folgendermassen dargestellt werden:



Die Entstehung von Desmethyl-decarboxy-geissoschizin (XIV) und dessen Reduktion mit Lithiumalanat zu dem entsprechenden Alkohol (XV) (s.S. 50 u.52) würde folgendem Schema gehorchen:

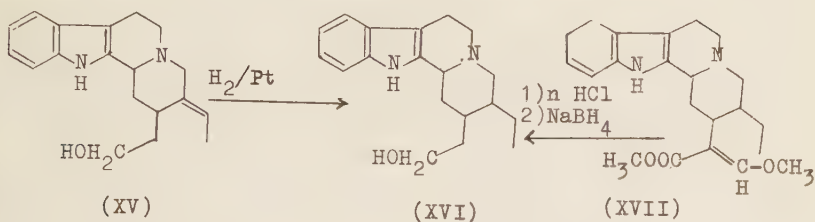


Das UV-Spektrum des Alkohols (XV) in Äthanol (Abb. 3) ist ein typisches Indolspektrum. Es zeigt zwei Maxima bei 226 m μ und 283 m μ .

Das IR-Spektrum weist keine Carbonylbande auf. Die bei 3410 cm⁻¹ und 3180 cm⁻¹ liegenden zwei Banden dürfen einer OH- und NH-Valenzschwingung zugeordnet werden. (Abb. 4).

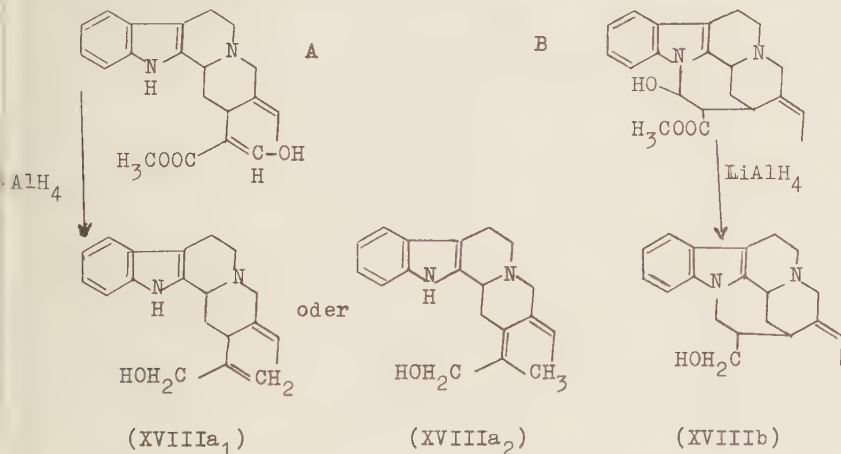
H. RAPOPORT et. al.^{32,33)} sowie die französischen Forscher F. PUISIEUX, A. LE HIR, R. GOUTAREL, M.-M. JANOT und J. LE MEN^{18,3} haben für Geissoschizin auf Grund der experimentellen Ergebnisse die Struktur A angenommen. M.-M. JANOT und seine Mitarbeiter erhielten aus dem Alkohol (XV) bei der Hydrierung eine Base, die mit Corynantheidol (VI), das aus dem Abbau des

Corynantheidins ³⁶⁾ (XVII) bekannt ist, identisch war.



Dieses Ergebnis spricht jedoch nicht gegen die Struktur B, da diese, wie bereits erwähnt, ebenfalls den Alkohol (XV) liefern kann.

Bei der Reduktion des Geissoschizins mit Lithiumalanat zur Base $C_{20}H_{24}N_2O$ (s.S. 48) ergaben sich folgende Möglichkeiten, wobei bezüglich der Entstehung von (XVIIIa₁) bzw. (XVIIIa₂) Analogien bei der Reduktion von Dihydrocorynanthein mit Lithiumalanat bestehen ³⁶⁾.



Das UV-Spektrum der Base $C_{20}H_{24}N_2O$ ist ein typisches Indol-spektrum. Es zeigt drei Maxima bei 229 m μ , 282,5 m μ und 290,5 m μ (Abb. 3). Das im UV-Spektrum des Geissoschizins nach kürzeren Wellen verschobene Maximum (267,5 m μ) befindet sich hier in richtiger Lage (282,5 m μ). Sowohl die Befunde aus den UV-Spektren als auch die fehlende Eisen-III-chlorid-Reaktion

beim Geissoschizin lassen sich nicht mit der Struktur A vereinbaren.

Betrachten wir jedoch die Struktur B, so kann angenommen werden, dass das freie Elektronenpaar des Indolstickstoffs von der Aminoalkohol-Funktion und der am β -Kohlenstoff vorhandenen Carbonsäureester-Gruppierung so weit beansprucht wird, dass dabei eine Erniedrigung der Indolmesomerie und damit eine Verschiebung des UV-Spektrums nach kürzeren Wellen hervorgerufen werden kann. Die Eliminierung der alkoholischen OH-Gruppe und die Reduktion der Carbonsäureester-Gruppierung mit Lithiumalanat führt zur Base (XVIIIb), die ein normales Indolspektrum erzeugt. Beispiele hierfür waren in der Literatur nicht aufzufinden.

Die französischen Forscher^{18,30)} haben bekanntlich Geissoschizin auf Corynantheidin (XVII) bzw. ein Umwandlungsprodukt desselben, Corynantheidol (XVI), zurückgeführt. (S.Seite 18). Damit scheint auch die sterische Übereinstimmung zwischen Geissoschizin und Corynantheidin gesichert. Durch E. WENKERT und D.K. ROYCHAUDHURI⁴⁰⁾ weiss man, dass bei Indolalkaloiden zwei Spektraltypen besonders hervortreten und zwar:

1. Alkaloide, bei denen der C_3 -Wasserstoff axial zu Ring D und -ständig ist und
2. Alkaloide, mit äquatorialem C_3 -Wasserstoff, der β -ständig ist.

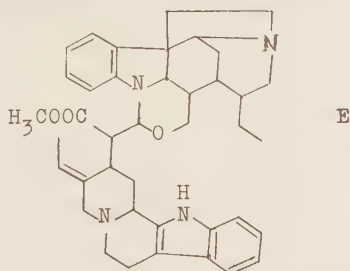
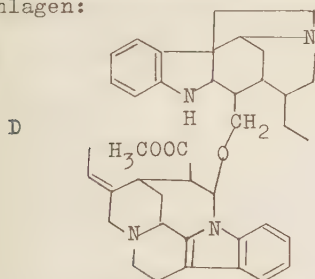
Beide Typen zeigen eine charakteristische Absorption im Bereich $3,4 - 3,7 \mu$, wobei die Hauptbande bei $3,46 \mu$ liegt. Beim ersten Typus sind nur zwei ausgeprägte kleinere Banden zwischen $3,46$ und $3,7 \mu$ vorhanden, während beim zweiten Typus hier nur eine kleine Schulter auf der längerwelligen Seite festzustellen ist. Kontrolliert wurde dies an etwa 20 bis 30 Indolbasen, die keine Ausnahme ergaben.

Da Corynanthein eindeutig zu Typus 1, Geissoschizin aber zu Typus 2 gehört, lässt sich dies nicht mit den bereits erwähnten Befunden der französischen Forscher vereinbaren, die sterische Übereinstimmung der beiden festgestellt haben wollen. Der Einwand ist von Bedeutung, gleichgültig, ob man Struktur A oder B in Erwägung zieht.

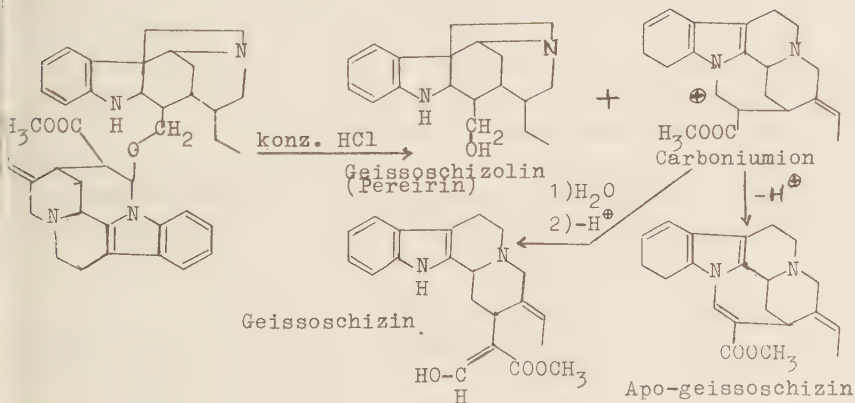
V. Struktur des Geissospermins

Die strukturelle Zusammensetzung des Geissospermins ergibt sich aus der Kondensation der beiden Spaltstücke Geissoschizolin (Pereirin) und Geissoschizin unter Wasseraustritt.

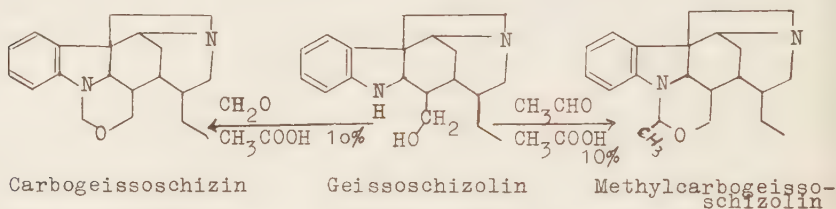
Für Geissospermin wurden folgende zwei Strukturen vorgeschlagen:



Die amerikanischen Forscher ^{32,33)} nahmen die Struktur D an, wonach die beiden Indol- bzw. Indolinhälften des Geissospermins durch eine Ätherbrücke miteinander verknüpft sind. Als Beweis für ihre Auffassung führen sie die Spaltung des Geissospermins mit konz. Salzsäure an, die zur Isolierung von Geissoschizolin (Pereirin), Geissoschizin und Apogeissoschizin führt und folgendem Schema gehorchen soll:

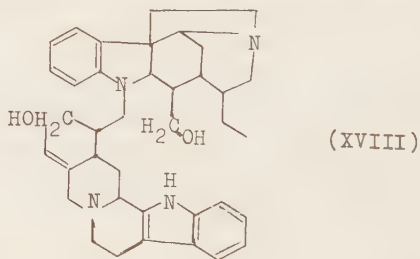


Die französischen Forscher ^{18,30)} entschieden sich schliesslich für Struktur E, nachdem sie die Formel D ebenfalls in Erwägung gezogen haben. Weil sie die Wiedervereinigung von Geissoschizolin (Pereirin) und Geissoschizin bei p_H 5 zu Geissospermin durchführen konnten, sehen sie sich zu der Annahme berechtigt, dass diese Reaktion analog der Kondensation von Geissoschizolin mit Formaldehyd oder Acetaldehyd verläuft. Geissoschizolin kondensiert sich bei p_H 5 mit Formaldehyd zu Carbogeissoschizolin ^{18,30)} und mit Acetaldehyd zu Methyl-Carbogeissoschizolin ^{18,30)}.



Von den beiden für Geissospermin angenommenen Strukturen D und E bietet die Struktur D eine bessere Erklärung für die Entstehung des Apo-geissoschizins, das neben Geissoschizin und Geissoschizolin bei der Spaltung des Geissospermins mit konz. Salzsäure isoliert wird. (s.S.21). Gegen die Struktur D wurden jedoch von den französischen Forschern ^{18,30)} folgende nicht unbedingt überzeugende Argumente erhoben:

1. Struktur D dürfte bei der Acetylierung eine Monoacetylverbindung liefern, wohingegen bis jetzt von Geissospermin keine Acetylverbindung isoliert werden konnte.
2. Geissospermin liefert mit Lithiumalanat den Alkohol "Geissospermol" (XVIII). Bei dieser Reaktion müssten nach den französischen Autoren aus Struktur D unter Spaltung der Ätherbrücke zwei Bruchstücke entstehen, was nicht der Fall ist.



B e s c h r e i b u n g d e r V e r s u c h e

I. Aufarbeitung des Pereiro-Rindenextraktes

a) Verbesserung einer früheren Gewinnungsmethode für Geissospermin

400 g alkoholischer Rindenextrakt (aus 3,01 kg pereiro-Rinde) wurde im Vakuum bei 12 mm und 60° Badtemperatur vom Alkohol befreit. Der trockene, dunkelbraune, fein pulverisierte Rückstand (240 g) wurde in kleinen Portionen im Laufe von 10 Stunden in 1 l stark turbinierte, auf 60° vorgewärmte 2n Natronlauge gegeben und weitere 24 Stunden gerührt, wobei sich die Natronlauge dunkelbraun färbte. Nun wurde der wässrige Anteil abgesaugt, der Niederschlag auf der Nutsche mit Wasser gut nachgewaschen, in 1 1/2 l 2n Essigsäure aufgeschlämmt, dann auf 50° erwärmt und 5 Stunden gerührt. Durch Abfiltrieren befreite man die essigsäure Lösung von schwarz-braunen Schmierern und setzte bis zur Sättigung Bleiacetat zu. Durch langsames Zusetzen von 4n Natronlauge zur essigsäuren Bleilösung bis zu einem pH Wert 6 entstand ein brauner Niederschlag, der abgenutscht und verworfen wurde.

Die so erhaltene hellbraune Lösung machte man mit konz. Natronlauge alkalisch. Der entstehende Niederschlag wurde abgesaugt, an der Luft getrocknet, fein pulverisiert und schliesslich im Vakuum-Exsikkator über Ätznatron von den letzten Spuren Feuchtigkeit befreit.

Nun teilte man das trockene Alkaloid-Bleihydroxydgemisch in zwei Teile und extrahierte es in zwei Heissextraktoren erschöpfend mit leicht siedendem Petroläther (35-50°), was 250-300 Stunden in Anspruch nahm.

Aus der gelben, petrolätherischen Lösung schied sich das Geissospermin meist schon an der Kolbenwand in Form von kleinen

Kristallen aus. Der Petrolather wurde bei Zimmertemperatur im Vakuum abgezogen, der Rückstand in absolutem Methanol gelöst, zum Sieden gebracht und aus einer Tropfpipette so lange dest. Wasser zugegeben, bis das Geissospermin auszukristallisieren begann. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol und Wasser erhielt man das Geissospermin in Form von weissen Kristallen vom Schmelzpunkt $200-208^{\circ}$. In den Mutterlaugen ist ein Teil des Pereirins enthalten.

Ausbeute: 12,6 g Geissospermindihydrat = 0,42% der Rinde.

b) Eine neue Gewinnungsmethode für Geissospermin und die Isolierung von Pereirin und Flavopereirin

400 g alkoholischer Rindenextrakt (aus 3,01 kg Pereiro-Rinde) wurde im Vakuum bei 13 mm und $60-80^{\circ}$ Badtemperatur vom Alkohol befreit. Den so erhaltenen zähen, dunkelbraunen Rückstand trocknete man im evakuierten Exsikkator über Atznatron so lange, bis eine spröde Masse (240 g) entstand.

Diese wurde fein pulverisiert, in kleinen Portionen im Laufe einer Stunde in 1 l stark turbinierte, auf 60° vorgewärmte 2n Natronlauge gegeben und 34 Stunden gerührt. Die Natronlauge färbte sich dunkelbraun. Sie wurde abgesaugt, der Rückstand auf der Nutsche mit Wasser gut nachgewaschen, in 1 1/2 l 2n Essigsäure aufgeschlämmt und 24 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Durch Abfiltrieren befreite man die essigsäure Lösung von schwarz-braunen Schmierern, die mit konz. Salpetersäure keine rote Färbung zeigten und verworfen wurden. Zu der essigsäuren Lösung setzte man langsam und unter fortwährendem Rühren 2n Natronlauge bis zu einem pH-Wert 6,5 zu. Es wurde eine weitere halbe Stunde gerührt und dann die Lösung durch Absaugen von dem bräunlichen Niederschlag, der mit konz. Salpetersäure keine rote Färbung zeigte, befreit. Man setzte weiter tropfenweise 2n Natronlauge bis zu einem pH-Wert 7,2 zu, wobei man beim pH-Wert 7-7,2 besonders darauf achten muss, dass keine hellgelben Flocken ausfallen. Es wurde eine halbe Stunde gerührt und von dem Niederschlag, der mit konz. Salpetersäure keine rote Farbreaktion geben darf, abfiltriert.

Aus der so erhaltenen klaren, gelben Lösung, die das gesamte verwendbare Basengemisch der Pereiro-Rinde enthält, fällte man mit 2n Natronlauge unter dauerndem Rühren bei ansteigenden pH-Werten die folgenden Fraktionen:

- 1) pH 7,2 - 7,6 braun-gelber Niederschlag
- 2) pH 7,6 - 8,2 intensiv gelber Niederschlag
- 3) pH 8,2 - stark alkalische Reaktion: rot-gelber Niederschlag

Jede Fällung wurde bei dem jeweils eingestellten pH-Endwert noch eine weitere halbe Stunde gerührt und erst dann abgenutscht.

1) Fraktion pH 7,2 - 7,6 : Der gelb-braune Niederschlag, der bei dieser Fraktion anfällt, wurde auf Tonteller abgepresst, so an der Luft getrocknet und anschliessend im Vakuum-Exsikkator über Ätznatron und Phosphorpentoxyd von letzten Wasserspuren befreit. Der fein pulverisierte, schwachgelbe Basenanteil (37,29 g) wurde in möglichst wenig siedendem reinem Methanol gelöst und aus einer Pipette so lange dest. Wasser zugegeben, bis Geissospermin auszukristallisieren begann. Nach 24 stündigem Stehen im Kühlschrank wurde abgesaugt, mit wenig Aceton gewaschen und nochmals aus Methanol/Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 11,75 g Geissospermindihydrat. Aus trockenem Aceton mehrmals umkristallisiert, erhält man wasserfreies Geissospermin vom Schmelzpunkt 210-211°.

2) Fraktion pH 7,6 - 8,2 : Das gut getrocknete Basengemisch (8,9 g) wurde in siedendem Methanol gelöst und tropfenweise dest. Wasser bis zur beginnenden Trübung zugegeben. Nach 24 Stunden Stehen im Kühlschrank fiel ein brauner, schmieriger Kristallbrei aus, welcher abgesaugt, mit wenig Aceton gewaschen und aus Methanol/Wasser umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 1,52 g Geissospermin.

Die Gesamtausbeute an Geissospermindihydrat aus den Fraktionen 1 und 2 betrug 13,27 g (0,44% der Rinde).

Für die Gewinnung des Pereirins wurden die Geissospermin-Mutterlaugen aus den Fraktionen 1 und 2 im Vakuum verdampft und der dunkelbraune Rückstand im Exsikkator über Natriumhydroxyd

von der restlichen Feuchtigkeit befreit. Anschliessend wurde nach einer Vorschrift von A. BERTHO, M. KOLL und M.I.FEROSIE¹⁰⁾ mit Essigsäureanhydrid und Pyridin acetyliert und das Pereirin in Form seines Diacetates isoliert.

3) Fraktion pH 8,2 bis stark alkalisch : Der rote Niederschlag wurde abgesaugt, in wenig 2n Essigsäure gelöst und mit einer 10 proz. wässrigen Lösung von Natriumperchlorat ausgefällt. Das Perchlorat des Flavopereirins, das so ausgefällt wird, wurde abgenutscht, gut getrocknet, dreimal aus Äthanol umkristallisiert und ergab so schwach-gelbe Nadeln vom Schmp. 307°. Nach Literaturangaben schmilzt das Salz bei 308°¹⁴⁾ bzw. 316-317°¹³⁾.

5,850 mg Sbst. : 12,596 mg CO₂, 2,450 mg H₂O .-

4,808 mg Sbst. : 0,359 ccm N₂ (28°, 721 mm).

C₁₇H₄N₂.HClO₄ (346,78)

Ber. C 58,88 H 4,35 N 8,08

Gef. C 58,76 H 4,69 N 8,03

II. Experimentelle Befunde mit Geissospermin

a) Spaltung des Geissospermins mit alkoholischer Salzsäure

Eine Auflösung von 3,00 g Geissospermin in 70 ccm abs. Alkohol wurde am Rückflusskühler bis zum Sieden erhitzt und anschliessend in die kochende, fast farblose Lösung 4 Stunden lang ein kräftiger, trockener Chlorwasserstoffstrom eingeleitet. Die hell-gelbe Lösung färbte sich nach 5-10 Minuten grün, nach etwa 45 Min. trat jedoch wieder die hellgelbe Farbe auf. Der Alkohol wurde im Vakuum bei 60° Badtemperatur entfernt, der verbleibende Rückstand 24 Stunden im Vakuum-Exsikkator über Ätznatron getrocknet und so vom überschüssigen Chlorwasserstoff befreit. Das so erhaltene Chlorhydrat (3,53 g) wurde fein pulverisiert und 4 mal mit je 30 ccm siedendem Chloroform behandelt, wobei sich etwa 39% des Chlorhydrates

in Chloroform auflösen.

1) Der in Chloroform lösliche Teil:

Aus diesem Anteil konnte weder durch chromatographische Reinigung noch durch Salzbildung ein kristallisierter, einheitlicher Körper isoliert werden.

2) Der in Chloroform unlösliche Teil:

Zu dem Anteil, der sich nicht in Chloroform löste, wurden 40 ccm Chloroform zugegeben, das Gemisch zum Sieden gebracht und so lange aus einer Tropfpipette langsam abs. Alkohol zugegeben, bis eine klare Lösung entstand. Aus dieser fiel über Nacht im Kühlschrank das Dihydrochlorid der Spaltbase I (Pereirin-dihydrochlorid) in Form von feinen weissen Nadeln aus. Man erhielt 1,00 g (33,3 Gewichts-Prozent des eingesetzten Geissospermins).

Die Verbindung bildet schneeweiße, hygroskopische Nadeln, die sich in Wasser, Methyl- und Äthylalkohol lösen und mit konz. Salpetersäure eine intensiv orange Färbung geben. Die dem Salz zugrundeliegende Base ist gegen verseifende Agentien beständig.

Zur Analyse wurde das Hydrochlorid 3 mal aus Chloroform/abs. Alkohol und 5 mal aus abs. Alkohol umkristallisiert und 5 Stunden über P_2O_5 bei 110° in der Pistole getrocknet.

3,940 mg Sbst. : 8,711 mg CO_2 , 2,741 mg H_2O .-

3,858 mg Sbst. : 0,268 ccm N_2 (23° , 711 mm).

$C_{19}H_{26}N_2O \cdot 2HCl \cdot 1/2 H_2O$ (380,37)

Ber. C 60,00 H 7,69 N 7,35

Gef. C 60,33 H 7,78 N 7,49

Die gleiche Probe wurde bei den selben Bedingungen noch weitere 15 Stunden getrocknet.

4,172 mg Sbst. : 9,43 mg CO₂, 2,96 mg H₂O .-

3,446 mg Sbst. : 0,235 ccm N₂ (21°, 721 mm).

C₁₉H₂₆N₂O.2HCl (371,36)

Ber. C 61,45 H 7,60 N 7,54

Gef. C 61,68 H 7,49 N 7,51

3) Mutterlaugenanteil aus 2):

Aus diesem Anteil konnte sowohl durch chromatographische Trennung als auch durch Salzbildung kein einheitliches Produkt erhalten werden.

b) Verhalten des Geissospermins gegenüber konzentrierter Salzsäure

1,00 g Geissospermin wurde in einer Reibschale so lange mit konz. Salzsäure verrieben, bis eine klare Lösung entstand. Nach dem Zusatz von weiteren 5 ccm konz. Salzsäure liess man eine halbe Stunde stehen. Nun wurde unter Eiskühlung bis zur stark alkalischen Reaktion 2n Natronlauge zugesetzt. Der entstehende Niederschlag wurde 3 mal mit Äther extrahiert und die organische Phase mit Pottasche getrocknet (ätherische Lösung a, alkalische Lösung b).

Nach Abdampfen des Äthers aus der Lösung a in einem Mikrokugelrohr wurde die unreine Base (600 mg) im Hochvakuum bei 180-210°/0,05 mm destilliert. Ausbeute: 410 mg.

Für die Analyse wurde die erhaltene feste Masse noch weitere 3 mal destilliert, wobei jedesmal der Vorlauf abgesondert und die Destillate von 195-200°/0,05 mm aufgefangen wurden. Das Destillat erstarrte zu einer schwachgelben Masse und schmolz bei 75-80°.

4,647 mg Sbst. : 12,64 mg CO₂, 3,69 mg H₂O .-

3,676 mg Sbst. : 0,296 ccm N₂ (22°, 726 mm).

C₁₉H₂₆N₂O.1/2H₂O (307,44)

Ber. C 74,23 H 8,85 N 9,11

Gef. C 74,23 H 8,88 N 8,90

Molekulargewichtsbestimmung nach RAST in Campher:

8,56 mg Sbst. in 75,24 mg Campher, = 15,2°

11,2 mg Sbst. in 115,2 mg Campher, = 12,9°

Mol.Gew. Ber. 307,44 Gef. 298,9 301,95.

Die Base gab mit konz. Salpetersäure eine intensiv orange und mit alkohol. Eisen-III-chlorid bei Gegenwart von etwas Wasser eine blaugrüne Färbung. Sie ist mit der erwähnten S p a l t b a s e I (Pereirin) identisch und bildet das bekannte Diacetat (s.S.33), Jodmethylat (s.S.33) und Dihydrochlorid.

Bei der Neutralisation der stark alkalischen Lösung b mit 2n Salzsäure (pH 7) fiel ein farbloser Niederschlag aus. Dieser wurde 4 mal mit viel Äther extrahiert und die ätherische Lösung mit Pottasche kurze Zeit getrocknet. Nach dem Entfernen des Äthers im Vakuum kristallisierte der Rückstand aus Aceton in Form von farblosen Kristallen, die sich als S p a l t b a s e II (Geissoschizin) erwiesen und bei 197° schmolzen. 210 mg.

Im Gegensatz zu H. RAPOPORT, T.P. ONAK, N.A. HUGHES und M.G. REINECKE ¹²⁾ wurde hier kein Apogeissoschizin C₂₁H₂₂N₂O aufgefunden.

Das Geissoschizin zeigt amphoteren Charakter; es ist sowohl in Säuren als auch in Alkalien löslich und gibt mit konz. Salpetersäure keine Farbreaktion. Selbst in Lösungsmitteln verändert es sich langsam. Eine mit Äther frisch extrahierte Base konnte nach 36 Stunden nur zu etwa 70% zurückerhalten werden. Auch die Unbeständigkeit der Base gegenüber starken Säuren ist sehr auffallend.

c) Identifizierung der Spaltbase I als Pereirin

100 mg des Diacetates der Spaltbase I (s.S.33) wurden in 10 ccm 2n Schwefelsäure gelöst und 7 Stunden am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen der Lösung gab man bis zur alkalischen Reaktion 2n Natronlauge zu. Der ausgefallene Niederschlag wurde mit Äther extrahiert und die Ätherlösung mit Pottasche getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers hinterblieben 85 mg (73,8% d.Th.) der farblosen Base. Diese wurde, wie im Versuch III b (Seite 33) beschrieben, in das Jodmethylat übergeführt, das bei 261° schmolz.

Das Diacetat, das erstmals ¹⁰⁾ bei der Aufarbeitung des Gesamtextraktes unter Verwendung von 2n Salzsäure durch anschließende Acetylierung gefasst worden war, ergab nach der im obigen Versuch beschriebenen Weise das gleiche Jodmethylat mit dem Schmelzpunkt 261° . Ein Mischschmelzpunkt der beiden Jodmethyle zeigte keine Depression.

d) Verhalten des Geissospermins gegenüber alkoholischem Kaliumhydroxyd

100 mg Geissospermin wurden in 10 ccm Äthanol gelöst, in die siedende Lösung 10 ccm einer 20 proz. äthanolischen Kaliumhydroxydlösung zugetropft und 7 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit 100 ccm Wasser verdünnt und 5 mal mit je 30 ccm Äther extrahiert. Nach dem Trocknen über Pottasche zog man den Äther ab und erhielt durch Umlösen des Rückstandes aus Aceton 87 mg unverändertes Geissospermin.

e) Reduktion des Geissospermins mit Lithiumaluminiumhydrid zu Geissospermol

Zu einer Lösung von 500 mg Lithiumaluminiumhydrid in 50 ccm abs. Tetrahydrofuran liess man eine Lösung von 100 mg wasserfreiem Geissospermin in 50 ccm Tetrahydrofuran zutropfen. Nach 3-stündigem Erhitzen auf dem Wasserbad kühlte

man im Eisbad ab und hydrolysierte vorsichtig mit 200 ccm eiskaltem Wasser. Die Lösung wurde 6 mal mit je 50 ccm Äther extrahiert und über Pottasche getrocknet. Nach dem Abddestillieren des Äthers wurde der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert: Farblose Kristalle vom Schmp. 181-182°. Sie gaben mit konz. Salpetersäure wie Geissospermin eine karminrote Farbreaktion. Für die Analyse wurde über P_2O_5 bei 110° in der Pistole 4 Stunden getrocknet.

4,033 mg Substanz : 11,32 mg CO_2 , 2,92 mg H_2O .-

3,966 mg Substanz : 0,336 ccm N_2 (27°, 760 mm).

$C_{39}H_{48}N_4O_2$ (604,80) Ber. C 77,45 H 8,00 N 9,27

$C_{39}H_{50}N_4O_2$ (606,87) Ber. C 77,19 H 8,30 N 9,23

Gef. C 76,60, 76,73 H 8,10, 8,27 N 9,64, 8,92

Eine Methoxylbestimmung ergab ein negatives Resultat. In Übereinstimmung damit ist die Esterbande des Geissospermins bei 1734 cm^{-1} im IR-Spektrum des Geissospermols restlos verschwunden. (s.Abb.6)

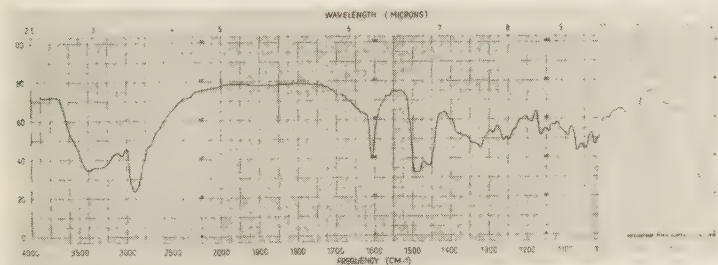


Abb. 6

III. Pereirin und dessen Derivate

a) Kristallisiertes Pereirin

500 mg Pereirindihydrochlorid wurden in 50 ccm dest. Wasser gelöst und mit 2n Natronlauge alkalisch gemacht. Man extrahierte die ausgefallene farblose Base mit Äther, trocknete die Lösung über Pottasche, filtrierte und entfernte das Lösungsmittel. Für die Hochvakuumdestillation wurde der Rückstand mit wenig Aceton in ein Mikrodestillierkölbchen gespült und nach Abziehen des Lösungsmittels unter Wasserstrahlvakuum noch so lange auf 100° erhitzt, bis die Substanz nicht mehr schäumte. Anschliessend destillierte man im Hochvakuum. Der Vorlauf wurde abgetrennt, die Destillate von $195-200^{\circ}/0,05$ mm wurden gesammelt und in Aceton gelöst. Hierzu fügte man 5 ccm Petroläther ($35-80^{\circ}$) und engte die Lösung auf dem Wasserbad bis zur beginnenden Trübung ein. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wurde abfiltriert, dem farblosen, klaren Filtrat ein Tropfen Wasser zugesetzt und das Ganze im Kühlschrank der Kristallisation überlassen. Nach 2-bis 3-tägigem Stehen schieden sich am Wassertropfen die Kristalle des wasserhaltigen Pereirins in farblosen Platten aus.

Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther/Aceton wurde die in feinen Kriställchen vorliegende Base im Vakuum-Exsikkator über Ätznatron und Phosphorpentoxyd 48 Stunden getrocknet. Schmelzpunkt $98-100^{\circ}$.

4,062 mg Sbst. : 10,70 mg CO_2 , 3,30 mg H_2O .-

3,886 mg Sbst. : 0,317 ccm N_2 (24° , 722 mm).

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (316,43)

Ber. C 72,11 H 8,92 N 8,85

Gef. C 71,89 H 9,09 N 8,90

Bei einem weiteren Versuch kristallisierte die aus der Hochvakuumdestillation gewonnene Base nach Animpfen aus Aceton/Wasser.

b) Pereirin-monojodmethyolat

100 mg freie Base wurden in 5 ccm Methanol gelöst und mit 1 ccm Methyljodid eine Stunde auf dem Wasserbad unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der braune, teils kristallisierte Rückstand aus abs. Methanol umgelöst. Schwachgelbe Stäbchen vom Schmelzpunkt 261° .

Gesamtausbeute: 120 mg (81,3% d.Th.)

Zur weiteren Reinigung für die Analyse wurde das Jodmethyolat in abs. Methylalkohol gelöst, mit Tierkohle gekocht und 2 mal durch ein starkes Filter filtriert. Die Lösung wurde eingeengt und der Kristallisation überlassen. Nach dreimaligem Umkristallisieren erhielt man das Jodmethyolat in feinen, schneeweissen Stäbchen, die 5 Std. bei 110° über Phosphor-pentoxyd getrocknet wurden. Der Schmelzpunkt blieb unverändert bei 261° .

3,220 mg Sbst. : 6,409 mg CO_2 , 1,881 mg H_2O .-

3,833 mg Sbst. : 0,206 ccm N_2 (24° , 728 mm).-

3,961 mg Sbst. : 0,231 ccm N_2 (22° , 721 mm) .-

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{J}$ (440,38)

Ber. C 54,55 H 6,64 N 6,36

Gef. C 54,32 H 6,54 N 5,92, 6,40

c) N,O-Diacetyl-pereirin

500 mg aus dem rohen Dihydrochlorid erhaltene freie Base wurden in einer Mischung von 1,5 ccm wasserfreiem Pyridin und 1 ccm Essigsäureanhydrid gelöst und zwei Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Man destillierte das Pyridin und den grösseren Teil des Anhydrids im Vakuum bei 50° ab, löste den dunkelbraunen Sirup im Wasser und neutralisierte mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung.

Nach dreimaliger Extraktion mit je 15 ccm Chloroform

trocknete man die Lösung mit Natriumsulfat und destillierte das Lösungsmittel ab. Der schwarzbraune Rückstand wurde im Exsikkator über konz. Schwefelsäure und Paraffin getrocknet, in 40 ccm abs. Benzol gelöst und über 20 g Al_2O_3 (Merck) chromatographiert.

Folgende Fraktionen wurden aufgefangen

Frakt.	Elutionsmittel	ccm	Rückstand		
1-4	Benzol absolut	40	kein Rückstand		
5	"	10	60 mg hellbraunes Kristallisat		
6	"	10	50 mg	"	"
7	"	10	10 mg	"	"
8	Benzol + 1/2 %	10	Spuren Rückstand		
9	Methylalkohol	10	15 mg heller Rückstand		
10	"	10	50 mg	"	"
11	"	10	110 mg	"	"
12	"	10	80 mg	"	"
13	"	10	40 mg	"	"
14	"	10	20 mg	"	"
15	"	10	70 mg dunkelbrauner Rückstand		
16	"	10	40 mg	"	"
17	"	10	10 mg	"	"

Die Fraktionen 5 mit 13 wurden nach dem Entfernen des Lösungsmittels und Trocknung im Exsikkator über CaCl_2 und Paraffin aus Aceton umkristallisiert: rechteckige Platten vom Schmelzpunkt 194° . Die Substanz gab mit Salpetersäure keine Farbreaktion, Ausbeute 62%.

Bei weiteren Acetylierungsversuchen wurde jedoch eine Ausbeute von 65-70% erhalten.

Die 5 mal aus Aceton umkristallisierte Substanz wurde fein pulverisiert, im Vakuum bei 110° über Phosphorpentoxyd getrocknet und zur Analyse gegeben.

4,494 mg Sbst. : 11,86 mg CO₂, 3,11 mg H₂O .-

3,774 mg Sbst. : 0,249 ccm N₂ (20°, 707 mm).

C₁₉H₂₄N₂O (CH₃CO)₂ (382,51)

Ber. C 72,22 H 7,91 N 7,32

Gef. C 72,02 H 7,74 N 7,15

Molekulargewichtsbestimmung nach RAST in Campher:

9,85 mg Sbst. in 85,62 mg Campher, $\Delta = 12,75^\circ$

5,23 mg Sbst. in 62,5 mg Campher, $\Delta = 12,45^\circ$

Mol.Gew. Ber. 382,5 Gef. 360,8 , 372,8.

IV. Experimentelle Befunde mit Geissoschizin (Spaltbase II)

a) Zinkstaubdestillation des Geissoschizins

4,80 g Substanz wurde in 8 Ansätzen von je 600 mg im Gemisch mit Zinkstaub in einem schwer schmelzbaren Glasrohr (Supremaxglas) von 30 cm Länge und 12 mm Innendurchmesser, das an einem Ende in ein U-Rohr ausmündete und dessen anderes Ende mit einer Glaskapillare versehen war, destilliert.

Füllung des Rohres:

Eine Schicht von	1 cm Asbestwolle
"	6 cm Zinkstaub (Merck)
"	7,5 cm aus 600 mg Substanz gut verrieben mit 20 g Zinkstaub
"	4 cm Zinkstaub
"	1 cm Asbestwolle

Das so gefüllte Rohr wurde in einen elektrischen Ofen gebracht und an die Wasserstrahlpumpe angeschlossen. Als Vorschaltgefäß vor die Wasserstrahlpumpe diente eine mit 2n Salzsäure beschickte Waschflasche.

Nun wurde der elektrische Ofen langsam auf 380° erhitzt. Bei einer Temperatur von $360-380^{\circ}$ und einer Zeitdauer von einer Stunde destillierte ein hellgelbes Öl in das U-Rohr über, das von aussen mit einer Mischung aus Trichloräthylen und fester Kohlensäure gekühlt wurde. Nach weiterem Erhitzen auf 430° ging zuerst ein braunes Öl und anschliessend bei einer Temperatur von $440-470^{\circ}$ ein an der Glasrohrwand kristallisierender Körper über. Die Destillate wurden in Äther aufgenommen.

Die ätherische Lösung der vereinigten Destillate wurde mit Eis gekühlt und 10 mal mit je 15 ccm eiskalter n Salzsäure ausgeschüttelt (salzsaure Lösung a).

Die ätherische Lösung (b) wurde 3 mal mit Wasser gewaschen, die wässrige Phase mit Äther ausgeschüttelt und die ätherische Schicht der Lösung (b) zugefügt.

Die s a l z s a u r e L ö s u n g (a), welche die basischen Anteile enthält, wurde mit Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt und 5 mal mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Entfernen des Äthers über einer Fraktionierkolonne leitete man in den braunen, öligen, stark nach Pyridin riechenden Rückstand Wasserdampf ein. Es wurde in die mit Eis gekühlte Vorlage etwa 150 ccm Flüssigkeit destilliert. Die in dem Destillationskölbchen zurückgebliebene wässrige Lösung wurde mit Äther ausgeschüttelt; nach dem Entfernen des Äthers hinterblieb jedoch kein Rückstand.

Die sich in der Vorlage befindlichen, nach Pyridinbasen riechenden Destillate sättigte man mit Kochsalz und schüttelte sie 4 mal mit je 50 ccm Äther aus. Die vereinigten ätherischen Lösungen wurden auf 30 ccm eingeengt, mit KOH-Plätzchen scharf getrocknet und so lange absolute ätherische Pikrinsäurelösung zugesetzt, bis keine Fällung mehr auftrat. Der Niederschlag wurde abgesaugt, und 5 mal aus Aceton umkristallisiert. Kanariengelbe Nadeln, die bei 213° sintern und bei $222-223^{\circ}$ schmolzen.

Die bei 110° über Phosphorpentoxyd getrocknete Substanz
ergab folgende Analysenwerte:

4,350 mg Sbst. : 7,57 mg CO₂, 1,36 mg H₂O .-

1,005 mg Sbst. : 0,145 ccm N₂ (255°, 756 mm).

I. C₁₃H₁₂N₄O₇ (336,27)

Ber. C 46,43 H 3,60 N 16,66 O 33,31

Gef. C 47,49 H 3,50 N 16,40 O 32,61

II. C₁₄H₁₄N₄O₇ (350,29)

Ber. C 48,00 H 4,12 N 16,00 O 31,08

Gef. C 47,49 H 3,50 N 16,40 O 32,61

Die angegebenen Sauerstoffwerte wurden nicht bestimmt, sondern ergaben sich aus der Differenz gegen 100%. Da die Analysenergebnisse weder mit den berechneten Werten der Summenformel I noch mit jenen von II übereinstimmen, wurden drei neue Ansätze (1,8 g Sbst.) mit Zinkstaub destilliert, das Basenpikrat mit dem Schmelzpunkt 222-223° wie oben hergestellt und zur Analyse gegeben. Hierbei wurde auch eine Sauerstoffbestimmung durchgeführt.

3,269 mg Sbst. : 5,693 mg CO₂, 1,103 mg H₂O .-

2,584 mg Sbst. : 7,08 ccm n/50 Thiosulfat .

I. C₁₃H₁₂N₄O₇ (336,27)

Ber. C 46,43 H 3,598 O 33,31

Gef. C 47,52 H 3,78 O 32,57

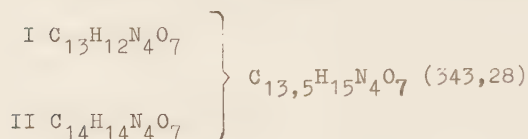
II. C₁₄H₁₄N₄O₇ (350,29)

Ber. C 48,00 H 4,12 O 31,08

Gef. C 47,52 H 3,78 O 32,57

Aus der obigen ersten Analyse ergab die Differenz gegen 100% für Sauerstoff 32,61%; gefunden wurde bei der Analyse Nr. 2 ein Sauerstoffwert von 32,57%. Danach stimmen die beiden Sauerstoffwerte aufs beste überein.

Da die beiden Analysen gut übereinstimmen, erscheint es denkbar, dass es sich hier um ein Isomorphengemisch aus I und II im Verhältniss 1:1 handelt.



Ber. C 47,23; H 3,81; N 16,32; O 32,63;
Gef. C 47,49; 47,52; H 3,50; 3,78; N 16,40; O 32,57;

Molekulargewichtsbestimmung des Pikrates nach RAST in Campher:

1,47 mg Sbst. in 22,03 mg Campher, $\Delta = 8,0^\circ$
Mol.Gew. Gef. 329,5

Ein Gemisch dieses Pikrates mit synthetischem 3,5-Dimethylpyridin-pikrat (Schmp. $228-230^\circ$) schmilzt bei $229-230^\circ$.

Die ätherische Lösung b, welche die schwachen Basen und die Neutralkörper enthält, hinterliess nach dem Abdampfen des Äthers ein dunkelbraunes, stark nach Indolbasen riechendes Öl. Das Öl gab mit konz. Salzsäure rot-violette Fichtenspanreaktion und eine karminrote Ehrlich'sche Reaktion, die auf Zusatz von 1 Tropfen 1 proz. Natriumnitritlösung blauviolett wurde.

Auf Zusatz von Wasser schied sich aus dem Öl ein hellbrauner fester Körper auf der Flüssigkeits-Oberfläche ab. Er wurde abgesaugt, mit wenig leicht siedendem Petroläther ($35-50^\circ$) nachgewaschen und in Äther gelöst. Man erhielt eine ätherische Lösung b_1 und ein wässriges Filtrat b_2 . Die mit Pottasche getrocknete ätherische Lösung b_1 wurde bis auf 2 ccm eingeengt, mit leicht siedendem Petroläther ($35-50^\circ$) versetzt und das Lösungsmittel auf dem Wasserbad bis zur beginnenden Kristallisation abdestilliert.

Nach weiterem dreimaligem Umlösen aus Petroläther/Äther erhielt man farblose, sehr leichte Schuppen. Diese wurden über Ätznatron und Paraffin getrocknet. Der Schmelzpunkt im zugeschmolzenen Kapillarröhrchen lag bei 238° . Klare Schmelze

trat bei 244° ein.

4,260 mg Subst. : 0,314 ccm N₂ (21°, 721 mm) .-

C₁₂H₉N (167,21)

Ber. 8,38 N

Gef. 8,12 N

Der Mischschmelzpunkt der Substanz mit reinem Carbazol zeigte keine Depression. Ihr IR-Spektrum stimmte mit jenem des Carbazols überein.

Eine Lösung der Substanz in konz. Schwefelsäure gab auf Zusatz von konz. Salpetersäure wie Carbazol eine blaugrüne Färbung. Es liegt demnach eindeutig Carbazol vor.

Das Filtrat (b₂) wurde mit Wasserdampf destilliert. Zunächst destillierte ein hellgelbes Öl über, anschliessend ein zweiter Körper, der sich in Form von farblosen Flocken im Kühler ausschied. Nachdem man etwa 300 ccm Destillat aufgefangan hatte, wurden die farblosen Flocken mit Äther aus dem Kühler herausgelöst. Nach dem Abdampfen des Äthers erhielt man den Körper aus einer Mischung von Petroläther und wenig Äther in Form weisser Schuppen. Schmelzpunkt 236° (244°).

Diese Substanz ist mit dem unter b₁ erhaltenen Körper (Carbazol) identisch.

Das schwachgelbe, wässrige Destillat, welches stark nach Indolbasen roch, wurde mit Kochsalz gesättigt und mit Äther extrahiert. Die mit Pottasche getrocknete Lösung hinterliess nach dem Abdampfen des Äthers ein dunkelbraunes Öl. Es gab eine rot-violette Fichtenspan-Reaktion und eine karminrote E h r l i c h 'sche Reaktion. Für die Analyse wurde im Hochvakuum bei 0,65 mm 4 mal destilliert, wobei jedesmal der Vorlauf gesondert aufgefangen und die Destillate zwischen 79-80° als schwachgelbes Öl gesammelt wurden.

3,956 mg Sbst. : 11,946 mg CO₂, 2,770 mg H₂O .-

3,680 mg Sbst. : 0,320 ccm N₂ (23°, 719 mm).

C₁₀H₁₁N (145,21)

Ber. C 82,71 H 7,64 N 9,65

Gef. C 82,41 H 7,83 N 9,49

Zur weiteren Identifizierung wurde der Rest des Öles in wenig Petroläther (35-40°) aufgenommen und so lange mit einer gesättigten benzolischen Pikrinsäurelösung versetzt, bis an der Eintropfstelle keine Rotfärbung mehr auftrat. Nach dem Einengen der Lösung wurden die dunkelbraunen Flocken abgesaugt und aus Petroläther unter Zusatz einiger Tropfen Benzol umkristallisiert. Nach 5 maligem Umlösen erhielt man das Pikrat in feinen, dunkelroten Nadelchen vom Schmelzpunkt 119-121°. Ein Mischschmelzpunkt dieses Pikrates mit authentischem 3 - Ä t h y l i n d o l p i k r a t (Schmp. 121°) zeigte keine Depression.

b) Selendehydrierung des Geissoschizins

Versuch 1

1.00 g Geissoschizin wurde mit 1.00 g grauem Selen in einer Reibschale gut verrieben und das Gemisch 30 Minuten in einem Kolben im Metallbad auf 300° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde samt Kolben gepulvert, mit Sand gemischt und im Extraktionsapparat 30 Stunden mit Äther extrahiert. Der ätherische Extrakt wurde 5 mal mit insgesamt 100 ccm n Salzsäure ausgezogen.

Salzsaure Lösung (a), ätherische Lösung (b).

Die salzsaure Lösung (a), welche die stark basischen Anteile enthält, wurde mit 2n Natronlauge alkalisch gemacht und mit insgesamt 150 ccm Äther dreimal ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Pottasche und Abdestillieren des Äthers verblieben 150 mg eines dunkelbraunen, stark nach Selenwasserstoff riechenden Rückstandes. Er wurde in 20 ccm abs. Benzol aufgenommen und über 20 g Aluminiumoxyd (Merck) chromatographiert.

Es wurden 12 Fraktionen zu je 5 ccm aufgenommen und jede Fraktion für sich aufgearbeitet.

Versuche, die einzelnen Fraktionen zur Kristallisation zu bringen, schlugen fehl. Fraktion 9, welche die Hauptmenge der Basen enthielt, wurde in ein Mikrokölbchen gespült und im Hochvakuum destilliert. Bei einer Badtemperatur von $160-185^{\circ}$ und 0,004 mm destillierte ein hellgelbes Öl über, das im kälteren Teil sofort zu einem gelben Harz erstarrte. Versuche, das Harz aus verschiedenen Lösungsmitteln in eine kristallisierte Form überzuführen, schlugen fehl. Bei der Fällung mit Pikrinsäure wurden amorphe, braungelbe Niederschläge erhalten, die aus verschiedenen Lösungsmitteln keine krist. Produkte ergaben.

Die ätherische Lösung (b), die die schwach basischen Anteile und die Neutralkörper enthielt, wurde über Pottasche gut getrocknet und über 20 g Aluminiumoxyd (Merck) filtriert. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterblieben 470 mg eines gelben, stark nach Selenwasserstoff riechenden Öles. Anschliessende Hochvakuumdestillation ergab folgende Fraktionen:

1. Fraktion

74 - $80^{\circ}/0,6$ mm 18-20 mg gelbes Öl mit Selenwasserstoff-Geruch

2. Fraktion

100 - $150^{\circ}/0,6$ mm 120-125 mg braungelbes Öl mit Selenwasserstoff-Geruch

3. Fraktion

130 - $180^{\circ}/0,05$ mm 210 mg braunes Harz

Das hellgelbe Öl der Fraktion 1 gab eine rot-violette Fichtenspan-Reaktion und eine karminrote Ehrlich'sche Reaktion. Es wurde in leicht siedendem Petroläther aufgenommen und so lange mit einer gesättigten benzolischen Pikrinsäure-Lösung versetzt, bis an der Eintropfstelle keine rote Färbung mehr auftrat. Nach dem Einengen der Lösung wurden die rot-braunen Flocken abgesaugt und aus Petroläther unter Zusatz einiger Tropfen Benzol umkristallisiert. Nach zweimaligem Umlösen erhielt man das Pikrat in feinen, dunkelroten Nadeln vom Schmelzpunkt $117-119^{\circ}$. Ein Mischschmelzpunkt dieses Pikrates

mit 3-Äthylindolpikrat, das bei 121° schmilzt, zeigte keine Depression.

Die Destillate der Fraktionen 2 und 3 konnten auch in Form von Pikraten bzw. Hexachloroplatinaten nicht kristallisiert werden.

Versuch 2

1.00 g Geissoschizin wurde mit 800 mg grauem Selen vermischt, in einem 10 ccm Kölbchen mit langem Hals in ein auf 250° vorgeheiztes Metallbad gestellt und innerhalb von 5 Minuten auf 300° aufgeheizt. Die Reaktion trat sofort ein unter Aufschäumen und Destillation eines rotgelben Öles in den Kolbenhals.

Nach weiterem 15-minütigem Erhitzen auf 300° wurde das erkaltete Kölbchen samt Inhalt in einem Mörser gut zerstoßen, mit Seesand verrieben und 10 Stunden mit Äther im Heiss-extraktor ausgezogen. Der ätherische Extrakt wurde mit je 30 ccm n Salzsäure 5 mal ausgeschüttelt. Die salzsaure Lösung (a), welche die stark basischen Anteile enthält, wurde alkalisch gemacht und mit 200 ccm Äther in 4 Portionen extrahiert.

Nach dem Trocknen über Pottasche und Abdestillieren des Lösungsmittels hinterblieb ein dunkelbrauner, stark nach Selenwasserstoff riechender Rückstand. Er wurde in abs. Benzol aufgenommen, über 25 g Aluminiumoxyd (Merck) chromatographiert, wobei 12 Fraktionen zu je 5 ccm aufgefangen wurden.

Der Rückstand aus den Fraktionen 4 mit 7 (370 mg gelbes, nach Selenwasserstoff riechendes Öl) wurde aus einem Mikrokölbchen im Hochvakuum destilliert. Die Destillate, die bei einer Badtemperatur von $160-185^{\circ}/0,005$ mm übergingen und im kälteren Teil zu einem gelben Harz erstarrten, wurden in wenig Methanol aufgenommen und mit methanolischer Salzsäure angesäuert. Die salzsaure, methanolische Lösung wurde in einem evakuierten Exsikkator über Ätznatron und Schwefelsäure vom Lösungsmittel befreit und gut getrocknet. Dabei kristallisierte ein geringer Teil zu gelben Nadeln, die stark mit dunkelbraunen Schmierern

verunreinigt waren. Zur weiteren Reinigung wurde der Rückstand in abs. Äthanol aufgenommen und über 10 g gereinigtem Cellulose-Pulver filtriert.

Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels und mehrmaligem Umkristallisieren des Rückstandes aus abs. Äthanol erhielt man 3,0 mg gelbe Nadeln, die bei $233-234^{\circ}$ schmolzen. Ein Mischschmelzpunkt dieses Hydrochlorides mit dem Tetrabyrinhydrochlorid (Schmp. $233-236^{\circ}$), das durch Selendehydrierung aus Yohimbin ⁴¹⁾ hergestellt wurde, ergab keine Depression. Die UV-Spektren siehe Abb. 1.

- Tetrabyrin (?) aus Geissoschizin
- - - - Tetrabyrin aus Yohimbin
- Alstyrin

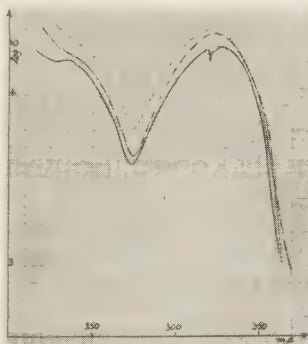


Abb. 1

Die ätherische Lösung (b), die die schwach basischen und neutralen Anteile enthielt, wurde wie bei Versuch 1 beschrieben, aufgearbeitet. Es konnte jedoch kein kristallisiertes Produkt erhalten werden.

Versuch 3

Eine Mischung von 1,00 g Geissoschizin und 500 mg Selen wurde 40 Minuten auf 300° erhitzt. Nach dem Extrahieren mit Äther und Aufarbeiten des ätherischen Extraktes wie bei Versuch 2 konnte weder aus dem stark basischen noch aus dem neutralen Anteil ein kristallisiertes Produkt erhalten werden. Der Versuch verlief vollkommen negativ.

Versuch 4

Mischverhältnis: 1,00 g Geissoschizin mit 1,50 g Selen

Erhitzungsdauer: 10 Minuten

Badtemperatur: 300°

Aufarbeitung: Wie bei Versuch 2 beschrieben

Ergebnis: negativ

Versuch 5

Mischverhältnis: 1,00 g Geissoschizin mit 1,50 g Selen

Erhitzungsdauer: 15 Minuten

Badtemperatur: 250°

Aufarbeitung: Wie bei Versuch 2 beschrieben

Ergebnis: Aus dem schwach basischen und neutralen Anteil
isolierte man 3-Äthylindolpikrat vom Fp. 118-119°,
das durch Mischprobe identifiziert wurde.

Versuch 6

Mischverhältnis: 1,00 g Geissoschizin mit 800 mg Selen

Erhitzungsdauer: 30 Minuten

Badtemperatur: 250°

Aufarbeitung: Wie bei Versuch 2 beschrieben

Ergebnis: negativ

c) Dehydrierung des Geissoschizins mit Palladium-Bariumsulfat

4,00 g Geissoschizin wurden mit 20 g 10 proz. Palladium-Bariumsulfat in einer Reibschale gut vermischt und in einem 25-ccm-Kölbchen in ein auf 200° vorgeheiztes Metallbad gestellt und innerhalb von 5 Minuten auf 300° aufgeheizt. Die Reaktion trat unter Destillation eines gelben Öles an der Kolbenwand ein. Nach weiteren 20 Minuten bei 300° wurde unterbrochen. Der Kolbeninhalt wurde gut zerkleinert, mit 20 ccm Äther unter dauerndem Schütteln 5 Minuten unter Rückfluss gekocht und anschliessend abfiltriert. Diese Operation wurde 4 mal wiederholt. Von den vereinigten ätherischen Extrakten blieben nach dem Abdampfen des Äthers 1,97 g braungelbes Öl zurück, das neuerdings in 100ccm Äther aufgenommen wurde.

Die ätherische Lösung wurde 10 mal mit je 40 ccm eiskalter n Salzsäure ausgeschüttelt. Während des Ausschüttelns fiel ein Teil der Base in Form von schwerlöslichem, an der Gefäßwand klebendem Hydrochlorid aus, das, wie später beschrieben wird, gesondert aufgearbeitet wurde. Man erhielt somit drei Anteile: a) einen salzsauren Auszug, b) einen Hydrochlorid-Niederschlag und c) eine ätherische Lösung.

a) die salzsaure Lösung wurde mit 2n Natronlauge alkalisch gemacht und mit 300 ccm Äther in 6 Portionen ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen des Äthers über Pottasche und Abdestillieren des Lösungsmittels blieb ein schwachbraunes Öl zurück, das im Hochvakuum destilliert wurde. Bei der Hochvakuumdestillation wurden die Fraktionen bis $150^{\circ}/0,005$ mm als Vorlauf abgetrennt und die Destillate zwischen $150-175^{\circ}/0,001$ mm gesammelt. Diese Destillate gingen als hellgelbes Öl über und erstarrten im kälteren Teil des Ansatzrohres zu einem festen, hellgelben Körper. Dieser wurde in abs. Äther gelöst und Petroläther ($60-80^{\circ}$) zugesetzt. Beim Einengen der Lösung auf dem Wasserbad kristallisierte die Base in Form von weissen, wolligen Nadeln vom Schmelzpunkt 205° aus.

b) Das schwerlösliche Hydrochlorid wurde mit 40 ccm 2n Natronlauge geschüttelt. Dabei löste sich die klebrige Masse von der Gefäßwand ab und konnte mit 200 ccm Äther in vier Portionen extrahiert werden. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung über Ätznatron und Abdestillieren des Äthers hinterblieb ein dunkelbrauner Rückstand, der aus einem Mikrokugellohr im Hochvakuum destilliert wurde. Die Destillate, die bei einer Badtemperatur von $160-180^{\circ}$ und $0,002$ mm übergingen, wurden gesammelt, in abs. Äther gelöst und nach der Zugabe von Petroläther ($60-80^{\circ}$) auf dem Wasserbad eingeengt. Beim Abkühlen der Lösung erhielt man farblose, wollige Nadeln, die bei 205° schmolzen und sich mit der obigen Substanz, wie unter a) beschrieben, als identisch erwiesen.

Aus den beiden Anteilen a) und b) erhielt man insgesamt 19 mg reine Substanz, die nach dem Trocknen über Paraffin und Phosphorpentoxyd folgende Analysenwerte ergab:

4,186 mg Sbst. : 12,78 mg CO₂, 2,31 mg H₂O .-

2,040 mg Sbst. : 0,186 ccm N₂ (260, 760 mm) .

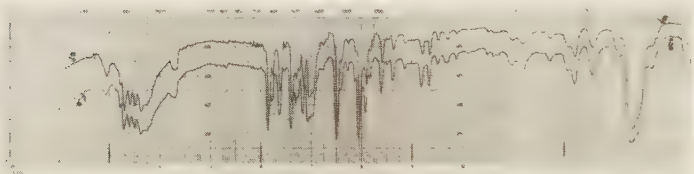
C₁₉H₁₆N₂ (272,35)

Ber. C 83,79 H 5,92 N 10,29 %

Gef. C 83,32 H 6,18 N 10,41 %

Ein Mischschmelzpunkt dieser Base mit dem authentischen Yobyryn ⁴¹⁾ (Schmp. 208°) ergab keine Depression. Die UV- und IR-Spektren sind absolut identisch.

	λ_{max} in m μ			
Yobyryn aus Geissoschizin	236	289	337,5	351
Yobyryn aus Yohimbin	237	290	338	348
	327			



a: Yobyryn aus Geissoschizin

b: Yobyryn aus Yohimbin

c) Die ätherische Lösung, die die schwach basischen und neutralen Anteile enthielt, wurde nach dem Abdestillieren des Äthers mit 20 ccm Wasser vermischt und mit Wasserdampf destilliert. Die Wasserdampfdestillate (500 ccm) wurden nach c₁) und der Rückstand im Wasserdampfdestillationskolben, wie unter c₂) beschrieben, aufgearbeitet.

c₁) Die Wasserdampfdestillate wurden mit Kochsalz gesättigt und dann mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat und Abziehen des Äthers hinterblieb ein braunes Öl von schwachem Indolgeruch, das aus einem kleinen Kugelrohr im Hochvakuum destilliert wurde.

Bei einer Badtemperatur von 70-82°/0,22 mm destillierte ein hellgelbes Öl über. Zwecks Wiederholung der Destillation

wurde es in wenig abs. Äther aufgenommen. Dabei blieb ein farbloser kristalliner Körper zurück, dessen Umkristallisation aus abs. Äther eine Substanz vom Schmelzpunkt 123° lieferte. Deren Analyse ergab folgende Werte:

3,009 mg Sbst. : 7,635 mg CO_2 , 2,060 mg H_2O .-

3,979 mg Sbst. : 0,248 ccm N_2 (24° , 721 mm).

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (207,27)

Ber. C 69,53 H 8,26 N 6,76 %

Gef. C 69,24 H 7,66 N 6,79 %

Das im Äther aufgenommene Öl wurde noch 3 mal bei $74-75^{\circ}/0,15$ mm destilliert und zur Analyse gegeben:

5,089 mg Sbst. : 15,00 mg CO_2 , 3,71 mg H_2O .-

5,238 mg Sbst. : 0,249 ccm N_2 (27° , 762 mm).

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}$ (255,37)

Ber. C 79,96 H 8,29 N 5,49 %

Gef. C 80,44 H 8,16 N 5,41 %

c₂) Der dunkelbraune Rückstand, der bei der Wasserdampfdestillation im Kolben verblieben war, wurde ausgeäthert, die Ätherlösung mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, der Äther abgezogen und aus einem Kugelrohr abdestilliert. Die Destillate bei $200-230^{\circ}/0,06$ mm (Metallbad) wurden gesammelt, in abs. Äther gelöst, Petroläther ($60-80^{\circ}$) zugesetzt und auf dem Wasserbad eingeeengt. Beim Abkühlen der Lösung schied sich ein braungelbes Öl ab, das im Kühlschrank nach einer Woche vollständig durchkristallisiert war. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus abs. Äther erhielt man eine Substanz vom Schmp. 123° .

Zur Analyse wurde 3 Stunden bei 0,01 mm und 78° über P_2O_5 getrocknet.

3,434 mg Sbst. : 9,73 mg CO_2 , 2,28 mg H_2O .-

4,040 mg Sbst. : 0,333 ccm N_2 (29° , 760 mm).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ (294,38)

Ber. C 77,52 H 7,53 N 9,52 %

Gef. C 77,32 H 7,43 N 9,31 %

Nach dem UV-Spektrum liegt ein Indolkörper vor.
Diese Substanz ist nicht identisch mit der umseitig aufgeführten vom gleichen Schmelzpunkt.

d) Einwirkung von konz. Schwefelsäure auf Geissoschizin

100 mg der Spaltbase II (Geissoschizin) wurden in einer Reibschale mit 3 ccm konz. Schwefelsäure so lange verrieben, bis sich eine vollständig klare Lösung ergab. Nach 5 minütigem Stehen goss man die schwefelsaure Lösung langsam in 30 ccm 20 proz. Natriumhydroxyd. Während der Zugabe musste die Natriumhydroxydlösung durch Zusatz von Eisstücken kalt gehalten werden. Der ausgefallene farblose Niederschlag wurde abgesaugt und nochmals mit Wasser gewaschen. Die Base ist in Alkalien unlöslich und konnte aus verschiedenen Lösungsmitteln nicht kristallisiert erhalten werden.

e) Katalytische Hydrierung des Geissoschizins

Eine Lösung von 200 mg Geissoschizin in 30 ccm Methanol wurde mit 50 ccm Platinoxidkatalysator bei Raumtemperatur unter Atmosphärendruck hydriert. Im Verlauf von 30 Minuten nahm die Base 2 Mol Wasserstoff auf. Die Lösung wurde durch Abfiltrieren vom Katalysator befreit und das Lösungsmittel bis zur Trockne abdestilliert. Versuche, die hydrierte Base in eine kristallisierte Form zu bringen, blieben erfolglos. Von besonderer Bedeutung bei dieser Reaktion war jedoch, dass das Geissoschizin seine Alkalilöslichkeit vollständig eingebüsst hat.

f) Reduktion des Geissoschizins mit Lithiumaluminiumhydrid

Eine Lösung von 80 mg Geissoschizin in 4 ccm abs. Tetrahydrofuran wurde zu der Lösung von 240 mg Lithiumaluminiumhydrid in 16 ccm Tetrahydrofuran zugetropft und 5 Stunden auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen im Eisbad zersetzte man die Lösung vorsichtig mit Eiswasser und extrahierte sie 4 mal mit je 20 ccm Äther. Die mit Pottasche getrockneten ätherischen Extrakte hinterliessen nach

dem Abziehen des Lösungsmittels 60 mg Rückstand, der nach Umkristallisieren aus Alkohol oder Aceton 28 mg farblose Kristalle vom Schmp. 233-234° lieferte. Zur Analyse wurde 5 Stunden bei 13 mm und 110° über P_2O_5 getrocknet.

4,531 mg Sbst. : 12,87 mg CO_2 , 3,19 mg H_2O .-

3,148 mg Sbst. : 0,259 ccm N_2 (26°, 745 mm) .-

4,321 mg Sbst. : 1,81 ccm $n/5 Na_2S_2O_3$.-

3,580 mg Sbst. : 0,00 ccm $n/50 Na_2S_2O_3$.-

4,707 mg Sbst. : 2,06 ccm $n/100 NaOH$.-

$C_{20}H_{24}N_2O$ (308,43)

Ber. C 77,88 H 7,84 N 9,08 O 5,19 -O-CH₃ 0,00 1(C)-CH₃ 4,87%

Gef. C 77,52 H 7,88 N 9,21 O 5,58 -OCH₃ 0,00 1(C)-CH₃ 6,58%

Bezüglich IR- und UV-Spektren der Verbindung siehe Abb. 5 und Abb. 3.

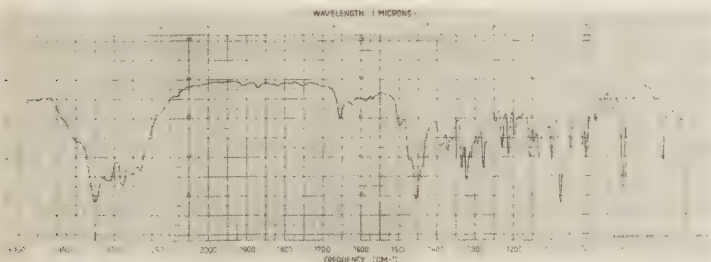


Abb.5

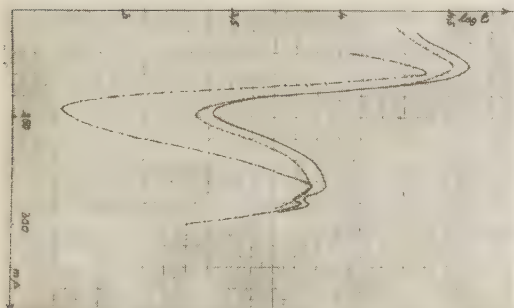


Abb.3

- Reduktionsprodukt des Geissoschizins mit $LiAlH_4$
- Reduktionsprodukt von Desmethyl-decarboxy-geissoschizin mit $LiAlH_4$
- .-.- Reduktionsprodukt von Desmethyl-corynantheinalkohol

M.-M. JANOT, R. GOUTAREL, A. LE HIR und F. PUISIEUX ¹⁶⁾
haben bei der Behandlung des Geissoschizins mit Lithiumalanat
zwei Reduktionsprodukte erhalten und zwar eine bevorzugt
entstehende Base der Formel $C_{20}H_{24}N_2O$ vom Schmp. 248° , die
wahrscheinlich mit der eben beschriebenen Base identisch
ist und ebenfalls kein Methoxyl enthält sowie eine zweite
Base mit der Summenformel $C_{20}H_{26}N_2O$ vom Schmp. $200-205^{\circ}$. Die
UV-Spektren der beiden Reduktionsprodukte sind typische Indol-
spektren und ihre IR-Spektren zeigen keine Absorption in
der Carbonylregion.

g) Decarboxylierung des Geissoschizins mit 2n Schwefelsäure

Eine Lösung von 1,00 g Geissoschizin in 170 ccm 2n Schwefel-
säure wurde in einer kohlenstofffreien Apparatur unter strömen-
dem Stickstoff zum Sieden erhitzt. Bereits vor Beginn des
Siedens setzte CO_2 -Entwicklung ein, was mit Bariumhydroxyd-
lösung leicht nachzuweisen war. Nach etwa 3 Stunden war die
Reaktion vollständig beendet, was daran zu erkennen ist, dass
die ausströmenden Gase keine Fällung von Bariumcarbonat mehr
gaben. Beim Abkühlen der Lösung bildete sich langsam ein
feinkörniger Niederschlag. Nach weiterem 14-stündigen Stehen
im Kühlschrank wurde dieser Niederschlag abgesaugt, zuerst mit
wenig eiskaltem, destillierten Wasser, dann mit Alkohol und
zum Schluss mit Äther gewaschen und über P_2O_5 getrocknet. Man
erhielt so einen Niederschlag (a) und ein Filtrat (b). Der
getrocknete Niederschlag (a) wog 430 mg. Zur weiteren Reinigung
wurde er in 85 ccm siedendem dest. Wasser gelöst, geringe
unlösliche Bestandteile abfiltriert, die Lösung zum Sieden er-
hitzt und 5 ccm halbkonz. Schwefelsäure zugegeben und über
Nacht im Kühlschrank stehen gelassen. Hierbei schied sich ein
Sulfat in mikrokristalliner Form ab.

Für die Analyse wurde das Salz noch 2 mal in gleicher
Weise umgefällt, zuerst mit Wasser, dann mit Alkohol und an-
schliessend mit Äther schwefelsäurefrei gewaschen und über
 P_2O_5 getrocknet.

3,861 mg Sbst. : 8,36 mg CO₂, 2,43 mg H₂O .-

2,935 mg Sbst. : 6,337 mg CO₂, 1,91 mg H₂O .-

2,692 mg Sbst. : 0,173 ccm N₂ (21°, 727 mm).

$(C_{19}H_{22}N_2O)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$ (776,95)

Ber. C 58,75 H 7,26 N 7,21

Gef. C 59,09, 58,92 H 7,04, 7,28 N 7,12

Die Substanz wurde weiterhin 2 Stunden bei 13 mm und 115°

über P₂O₅ getrocknet. Sie verlor dabei ein Mol Wasser, was durch die folgende Analyse belegt wird:

3,381 mg Sbst. : 7,410 mg CO₂, 2,260 mg H₂O .-

3,215 mg Sbst. : 7,060 mg CO₂, 2,000 mg H₂O .-

2,974 mg Sbst. : 0,183 ccm N₂ (22°, 727 mm).

$(C_{19}H_{22}N_2O)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 4H_2O$ (758,93)

Ber. C 60,14 H 7,17 N 7,38

Gef. C 59,81, 59,93 H 7,48, 6,96 N 6,81

Bei weiterem Trocknen trat Bräunung ein. Das Sulfat zeigt bis 360° keinen Schmelzpunkt. Es ist schwerlöslich in Wasser, unlöslich in Alkohol, Aceton, Alkalien und konz. Säuren.

Das IR-Spektrum dieses Sulfates zeigt eine Carbonylbande bei 1705 cm⁻¹. Die dem Salz zugrundeliegende Base C₁₉H₂₂N₂O, die wir als Desmethyl-decarboxy-geissoschizin bezeichnen und die eine Aldehydgruppe enthalten müsste, ist voraussichtlich mit dem amorphen Geissoschizal der französischen Forscher^{16,18,30} identisch.

Das Filtrat (b) und das gesamte Waschwasser aus dem Niederschlag (a), die die Hauptmenge des Sulfats enthalten, wurden mit 2n Natronlauge alkalisch gemacht, die ausgefallene Base 3 mal mit je 50 ccm Chloroform extrahiert und anschliessend das Chloroform abdestilliert. Der braune Rückstand wurde bei 56°/13mm über P₂O₅ gut getrocknet. Er wog 650 mg und wurde nach dem folgenden Versuch mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert.

h) Reduktion von Desmethyl-decarboxy-geissoschizin mit Lithiumaluminiumhydrid (Geissoschizol)

650 mg Desmethyl-decarboxy-geissoschizin wurden in 20 ccm abs. Tetrahydrofuran gelöst und langsam mit einer Lösung von 1,625 g LiAlH_4 in 80 ccm abs. Tetrahydrofuran versetzt. Die Reaktion trat unter Entfärbung der gelb-grünen Lösung sofort ein. Man erhitze noch 3 Stunden auf dem siedenden Wasserbad. Nach Abkühlen wurde langsam Eiswasser zugesetzt, die Lösung mit Kaliumkarbonat gesättigt und 6 mal mit je 50 ccm Äther extrahiert. Man trocknete über Pottasche und zog das Lösungsmittel ab. Der farblose Rückstand wurde 3 mal aus Alkohol oder Aceton umkristallisiert, bei $110^\circ/13$ mm über P_2O_5 getrocknet und analysiert. Schmp. $224-225^\circ$.

3,302 mg Sbst. : 9,25 mg CO_2 , 2,53 mg H_2O .-

3,139 mg Sbst. : 8,85 mg CO_2 , 2,34 mg H_2O .-

2,791 mg Sbst. : 0,246 ccm N_2 (24° , 721 mm) .-

4,047 mg Sbst. : 0,349 ccm N_2 (24° , 718 mm) .-

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ (296,42)

Ber. C 76,99 H 8,16 N 9,45 %

Gef. C 76,94, 76,45 H 8,34, 8,57 N 9,36, 9,61 %

Die beiden anderen Arbeitsgruppen geben für den Schmelzpunkt des entstandenen Alkohols (Geissoschizol) $210-215^\circ$ ^{32,33}) bzw. 204° ^{18,30}) an.

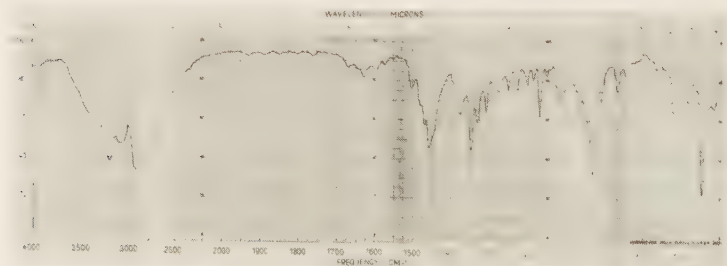


Abb. 4

Literaturverzeichnis

- [1] B. Goos, Pharmaz.Zentralbl. 1839, 610
Pietro-Peretti, Journ.Chim.Med. (3) 1, 304 (1845)
- [2] O. Hesse, Ber.dtsch.chem.Ges. 10, 2162 (1877)
Liebigs Ann.Chem. 202, 141 (1880)
Liebigs Ann.Chem. 277, 300 (1893)
Liebigs Ann.Chem. 248, 195 (1895)
- [3] M. Freund und C. Fauvet, Ber.dtsch.chem.Ges. 26, 1084 (1893)
Liebigs Ann.Chem. 282, 247 (1894)
- [4] Th. Peckolt, Ztschr.Österr.Apotheker-Verein, 889, 913 (1896)
- [5] E. Czerniewski, Quebracho- und Pereiro-Alkaloide,
Dissert. Dorpat 1882
- [6] A. Bertho und G.v.Schuckmann, Ber.dtsch.chem.Ges. 64, 2278 (1931)
- [7] A. Bertho und F. Moog, Liebigs Ann.Chem. 509, 241 (1934)
- [8] A. Bertho und H.F. Sarx, Liebigs Ann.Chem. 556, 22 (1944)
- [9] A. Bertho, M. Koll und M.I. Ferosie, Ber.dtsch.chem.Ges.
91, 2581 (1958)
- [10] Diplomarbeit M. Koll, Universität München 1956
- [11] H. Rapoport, N.A. Hughes, T.P. Onak und M.G. Reinecke
J.Amer.chem.Soc. 80, 1601 (1958)
- [12] N.A. Hughes und H. Rapoport, J.Amer.chem.Soc. 80, 1604 (1958)
- [13] L.O. Bejar, R. Goutarel, M.-M. Janot und A. Le Hir
C.R.hebd.Séances Acad.Sci. 244, 2066 (1957)
- [14] Diplomarbeit I. Ferosie, Universität München 1957
- [15] M.-M. Janot, R. Goutarel, A. Le Hir und F. Puisieux
C.R.Acad.Sci Paris, 248, 108 (1959)
- [16] F. Puisieux, R. Goutarel, M.-M. Janot und A. Le Hir
C.R.Acad.Sci Paris, 249, 1369 (1959)
- [17] F. Puisieux, A. Le Hir, R. Goutarel, M.-M. Janot und J.Le Men
Ann.Pharm. 17, 626 (1959)
- [18] F. Puisieux, R. Goutarel, M.-M. Janot, J. Le Men und A. Le Hir
C.R.Acad.Sci., Paris, 250, 1285 (1960)
- [19] M.-M. Janot, J. Le Men, A.Le Hir, J. Levy und F. Puisieux
C.R.Acad.Sci., Paris, 250, 4383 (1960)
- [20] S. Winkler, Hoppe-Seyler's Ztschr.physiol.Chem. 228, 54 (1934)

- 22) P. Karrer und H. Schmid, *Helv.chim.Acta* 1857 (1946)
- 23) P. Karrer und H. Schmid, *Helv.chim.Acta* 2084 (1947)
- 24) V. Prelog und S. Szpilfogel, *Helv.chim.Acta* 1671 (1945)
- 25) Lé Marion, D.A. Ramsay und R. Norman Jones
 J.Amer.chem.Soc. 305 (1951)
- 26) V. Prelog und S. Szpilfogel, *Helv.chim.Acta* 1671 (1945)
- 27) A. Bertho und M. Koll, *Naturwissenschaften* 49-50 (1960)
- 28) M. Koll, *Diss.Univ.München* (1959)
- 29) A. Bertho, M. Koll, *Ber.dtsch.chem.Ges.* 94, 2737 (1961)
- 30) M.-M. Janot, *Tetrahedron* 14, 113-125 (1961)
- 31) G. Chatterjee und P. Karrer, *Helv.chim.Acta* 33, 802 (1950)
- 32) H. Rapoport, R.J. Windgassen, N.A. Hughes und T.P. Onak
 J.Amer.chem.Soc. 81, 3166 (1959)
- 33) H. Rapoport, R.J. Windgassen, N.A. Hughes und T.P. Onak
 J.Amer.chem.Soc. 82, 4404 (1960)
- 34) R.H.F. Manske, *The Alkaloids*, Bd. VI S. 210
- 35) P. Karrer und P. Enslin, *Helv.chim.Acta* 32, 1390-1402 (1949)
- 36) C. Vamvacas, W.V. Philipsborn, E. Schlittler, H. Schmid und
 P. Karrer, *Helv.chim.Acta* 40, 1793 (1957)
- 37) R.B. Woodward, *Angew.* 13-18 (1956)
- 38) H. Bichel, H. Schmid und P. Karrer, *Helv.chim.Acta* 38, 649 (1955)
- 39) M.F. Bartlett, R. Sklar und W.I. Taylor, *J.Amer.chem.Soc.* 82,
 3790 (1960)
- 40) E. Wenkert und D.K. Roychaudhuri, *J.Amer.chem.Soc.* 78, 6417 (1956)
- 41) G. Barger und C. Scholz, *Helv.chim.Acta* 16, 1343 (1933)

Lebenslauf

Ich wurde am 12. Mai 1923 in Kabul (Afghanistan) als Sohn von Mohamed Feros geboren. Von März 1933 bis September 1945 besuchte ich die Nedjat-Oberrealschule in Kabul und legte im November 1945 mein Abitur ab.

Anschliessend studierte ich an der Universität Kabul und bestand im Mai 1950 die Lizentiaten-Prüfung für Chemie und Biologie. Ich bekam von der afghanischen Regierung ein Staatsstipendium, wodurch mein Studium in Deutschland bis Mai 1958 unterstützt wurde.

Meine Immatrikulation erfolgte im Wintersemester 1950/51 an der Universität München. Im Februar 1958 legte ich die Diplomprüfung ab. Von Januar 1956 bis Mai 1959 war ich mit der Ausführung der Diplom- und Promotionsarbeit beschäftigt.

